ENCYCLOPÉDIE CHIMIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

M. FREMY

Membre de l'Institut, professeur à l'École polytechnique, directeur du Muséum
Membre du Conseil supérieur de l'instruction publique

PAR UNE RÉUNION

D'ANCIENS ÉLÈVES DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE, DE PROFESSEURS ET D'INDUSTRIELS

ET NOTAMMENT DE

MM. **ARSON** et **AUDOUIN**, ing. en chef des travaux chim. à la Compagnie parisienne du gaz
H. BECQUEREL, membre de l'Institut, répétiteur à l'École polytechnique; **BERTHELOT**, sénateur, membre de l'Institut
BOUILHET, ing. dir. de la maison Christofle; **L. BOURGEOIS**, répétiteur à l'École polytechnique
BRESSON, ancien directeur des mines et usines de la Société autrichienne des chemins de fer de l'État
BOURGOIN, professeur à l'École de pharmacie; **BOUTAN**, ingénieur des mines
CAMUS, directeur de la Compagnie du gaz; **Ad. CARNOT**, directeur des études de l'École des mines
CHARPENTIER (Paul), ingénieur-chimiste expert, essayeur à la Monnaie
CHASTAING, pharmacien en chef de la Pitié; **CLÈVE**, prof. à l'Université d'Upsal; **CUMENGE**, ingén. en chef des mines.
CURIE (J.), maître de conférences à la Faculté des sciences de Montpellier; **DEBRAY**, membre de l'Institut
DEHÉRAIN, membre de l'Institut, professeur au Muséum
DITTE, professeur à la Faculté des sciences de Paris; **DUBREUIL**, président de la chambre de commerce à Limoges
DUCLAUX, prof. à l'Inst. agronom.; **DUQUESNAY**, ing. des manuf. de l'État; **De FORCRAND**, docteur ès sciences
FUCHS, ing. en chef des Mines; **GARNIER**, professeur à la Faculté de médecine de Nancy
GAUDIN, ancien élève de l'École polytechnique, prof. de chimie; **GIRARD**, directeur du laboratoire municipal
L. GODEFROY, professeur à l'École libre des hautes-études; **L. GRUNER**, inspecteur général des mines
Ch.-Er. GUIGNET, ancien élève et répétiteur à l'École polytechnique, professeur de chimie
MUNTZ, maître de confér. à la Fac. des sciences de Nancy; **HENRIVAUX**, direc. de la manufact. des glaces de Saint-Gobain
JOANNIS, maître de conférences à la Faculté des sciences de Bordeaux; **JOLY**, maître de conférences à la Sorbonne
JUNGFLEISCH, prof. à l'École de pharmacie; **KOLB**, administ. de la Société des manufact. des produits chimiques du Nord
LEIDIÉ, pharm. en chef de l'hôpital Necker; **LEMOINE**, ing. en ch. des ponts et chaussées, exam. à l'École polytechnique
LODIN, ing. en chef des mines; **MALLARD**, prof. à l'École des mines, membre de l'Institut
MARGOTTET, prof. à la Faculté des sciences de Dijon; **MARGUERITTE**, prés. du conseil d'admin. de la comp. paris. du gaz
MEUNIER (Stanislas), professeur au Muséum; **MOISSAN**, professeur à l'Éc. de pharm., membre de l'Institut
MOUTIER, examinateur de sortie à l'École polytechnique
MUNTZ, professeur, directeur des laboratoires à l'Institut agronomique; **NIVOIT**, profess. à l'École des ponts et chaussées
OGIER, dir. du laboratoire de toxicologie à la préfecture de police; **PABST**, chimiste principal au laboratoire municipal
PARMENTIER, profes. à la Faculté des sciences de Montpellier; **PÉCHINEY**, direct. des usines de produits chim. du Midi
POMMIER, industriel; **PORTES**, pharm. en chef de l'hôpital de Lourcine; **PRUNIER**, prof. à l'École de pharmacie
RIBAN, directeur du laboratoire de la Sorbonne; **ROSWAG**, ingénieur civil des Mines
ROUSSEAU, s.-dir. du laboratoire de chimie de la Sorbonne; **SABATIER**, prof. à la Faculté des sciences de Toulouse
SARRAU, prof. à l'École polytechnique, membre de l'Institut; **SCHLAGDENHAUFFEN**, dir. de l'École de pharm. de Nancy
SCHLŒSING, prof. au Conservatoire des arts et métiers; **SOREL**, anc. ingén. des manuf. de l'État
TERREIL, aide-naturaliste au Muséum; **TERQUEM**, professeur à la Faculté de Lille
URBAIN, répétiteur à l'École centrale des arts et manufactures; **VIEILLE**, ing. des poudres et salpêtres
VILLIERS, agrégé à l'École de pharm.; **VINCENT**, prof. à l'École centrale; **VIOLLE**, prof. à la Faculté des sciences de Lyon
VILLON, ingénieur chimiste; **WICKERSHEIMER**, ingénieur en chef des mines, etc.

TOME IX. — **CHIMIE ORGANIQUE**

2e *section*.

CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

2e *fascicule*.

CHIMIE DES LIQUIDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME

TROISIÈME PARTIE — I

PAR LES Drs GARNIER
Professeur à la Faculté de médecine de Nancy.

LAMBLING
Professeur à la Faculté de médecine de Lille.

SCHLAGDENHAUFFEN
Directeur de l'École supérieure de pharmacie de Nancy.

PARIS

Vve CH. DUNOD ET P. VICQ, ÉDITEURS

LIBRAIRES DES CORPS NATIONAUX DES PONTS ET CHAUSSÉES, DES MINES ET DES TÉLÉGRAPHES,

49, Quai des Grands-Augustins, 49.

1895

LE SANG ET LA RESPIRATION.

LA LYMPHE ET LE CHYLE.



GÉNÉRALITÉS.

Le sang est au point de vue anatomique un liquide albumineux et salé, tenant en suspension des éléments figurés. Au point de vue physiologique, il est, du moins chez les animaux supérieurs, l'intermédiaire par lequel l'organisme opère ses échanges avec le monde extérieur. Le sang reçoit, en effet, du milieu extérieur des matériaux de nutrition qu'il apporte aux tissus; ceux-ci, à leur tour, déversent dans son sein des produits de déchet qui sont portés au dehors. Le sang est donc bien, comme l'a si clairement défini Cl. Bernard, le *milieu intérieur*, dans lequel vivent en réalité ces organismes.

Mis en mouvement par un appareil moteur central, le liquide sanguin circule dans un système de conduits clos de toutes parts, et dans lequel le sang se meut toujours dans la même direction, mais en prenant dans les divers territoires de ce réseau des compositions variables. Considérons le courant sanguin chez l'homme ou chez un mammifère. Au sortir du cœur droit, le sang, réuni en un courant unique, présente une composition déterminée qui est celle du sang veineux. Conduit par l'artère pulmonaire dans le poumon, le courant sanguin se divise de proche en proche en ramifications capillaires qui ont toutes la même signification physiologique, et qui aboutissent finalement aux veines pulmonaires. Celles-ci ramènent le liquide au cœur gauche. De là, le sang réuni de nouveau en un courant unique est distribué par l'arbre artériel aux diverses parties du corps, et une deuxième fois le courant sanguin se distribue en une infinité

de capillaires, les capillaires généraux, mais qui n'ont plus comme dans le poumon une signification physiologique unique. En effet, le sang charrié par ces capillaires est réuni de proche en proche dans des troncs veineux de plus en plus volumineux, mais le liquide sanguin qui est collecté par ces veines présente une composition variable selon le territoire vasculaire considéré : le sang veineux provenant du muscle diffère de celui que fournissent le rein, le foie, le cerveau, etc. Même après la réunion de ces divers courants de retour, le liquide sanguin ne présente pas encore une composition unique, définitive et pouvant être opposée à celle qui caractérise le sang dans le cœur gauche et dans l'aorte, car avant de pénétrer dans le cœur, le courant veineux reçoit encore un liquide de composition spéciale, la *lymphe*, qui représente une dérivation du courant sanguin principal.

En effet, dans les capillaires, une partie du liquide sanguin transsude à travers les parois de ces conduits et se déverse dans les *espaces lymphatiques*. Ce liquide transsudé est repris par un système de vaisseaux particuliers, les *vaisseaux lymphatiques*, qui viennent s'aboucher dans l'angle de réunion des veines sous-clavières avec les jugulaires internes par deux troncs, le canal thoracique et la grande veine lymphatique droite. — Ajoutons que la lymphe qui revient des capillaires de l'intestin a une composition spéciale due aux produits particuliers fournis par la digestion. On lui a donné le nom de *chyle*.

Ce n'est qu'après avoir subi cette dernière modification que le sang veineux *total* est définitivement constitué. Le sang présente donc au cours de ce double circuit des modifications nombreuses. La plus importante, sans contredit, résulte des échanges gazeux, qui s'accomplissent dans le poumon, d'une part, dans l'intimité des tissus, d'autre part, et dont l'ensemble constitue les phénomènes de la *respiration*. L'étude de la respiration se relie donc étroitement à celle du sang. — Enfin, on peut rattacher au sang et à la lymphe, les *sérosités* et les *transsudats*. Ce sont des liquides qui dérivent directement ou indirectement du sérum sanguin et qui sont rassemblés dans diverses cavités du corps.

Du court exposé qui précède découle naturellement le plan que voici :

Nous étudierons d'abord dans le présent livre (livre I), le *sang* dans sa composition générale et ses propriétés, ses variations physiologiques, locales et générales, ses altérations pathologiques.

Le livre II sera consacré à l'étude de la *respiration*.

Le livre III comprendra celle de la *lymphe* et du *chyle*, à laquelle on rattachera l'étude des *sérosités* et des *transsudats*, tant normaux que pathologiques.

LIVRE I.

LE SANG.

CHAPITRE I.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DU SANG.

Malgré les caractères physiques et chimiques variables que présente le sang suivant le territoire vasculaire considéré, ce liquide offre néanmoins un ensemble de propriétés constantes que l'on retrouve en dépit de ces variations locales. Une étude physique et chimique du sang *total*, tel qu'on l'obtient par exemple, en tuant un animal par la saignée, est donc possible : elle s'impose même pour des raisons sur lesquelles il est inutile d'insister. La description des caractères spéciaux aux sangs partiels (sang veineux, sang artériel, sang de la veine porte, des veines sus-hépatiques, etc...), viendra compléter ensuite ce tableau d'ensemble.

§ I. Caractères physiques du sang.

Le sang est un liquide légèrement visqueux et moussant facilement. Sa couleur varie du rouge sombre au rouge clair. Le sang qui a été abandonné à lui-même pendant quelque temps, est rouge foncé en couche épaisse; en lames minces, il est nettement dichroïque et soit rouge à la lumière réfléchie et verdâtre à la lumière transmise : ce sont là les caractères optiques du sang veineux. Au contraire, agité à l'air, le sang est monochroïque, même en couches minces; il est d'un rouge vermeil éclatant, et présente alors l'aspect du sang

artériel pris dans le cœur gauche par exemple. — On verra plus loin, à propos de l'étude des globules, à quelles réactions spectroscopiques correspondent ces différences extérieures de coloration.

Le sang est opaque, même en couches minces, comme il est facile de s'en assurer en étendant une très petite quantité de sang sur une lame de verre. Cette coloration et cette opacité sont dues à de petits corpuscules porteurs d'une matière colorante rouge, et dont la densité diffère de celle du liquide interglobulaire.

Lorsqu'on examine en effet une gouttelette de sang au microscope, on y trouve une multitude de corpuscules rouges, les *globules rouges* : c'est à ces corpuscules que le sang doit la propriété d'être une matière colorante *opaque*, c'est-à-dire capable de *couvrir*. Lorsque par un artifice quelconque, on détruit ces globules, la matière colorante rouge passe en dissolution dans le liquide sanguin, et celui-ci devient *transparent* ou tout au moins translucide, et paraît à la lumière réfléchie d'un rouge beaucoup plus foncé que le sang en nature (1). Le sang est alors dit *laqué*.

Le microscope révèle, en outre, la présence d'autres éléments figurés, les *globules blancs*. Ils sont incolores et beaucoup moins nombreux que les globules rouges. Enfin, on distingue encore dans le sang deux autres catégories d'éléments figurés. Ce sont : 1° les *hématoblastes* de Hayem, ou *plaquettes sanguines* de Bizzozero, petits éléments discoïdes incolores; 2° des granulations très fines, dites *granulations hématiques*. C'est à l'ensemble de ces éléments, mais principalement aux globules rouges, qu'est due l'opacité du sang.

La *saveur* du sang est salée. Elle est due aux sels que le sang tient en dissolution.

Son *odeur* (*halitus sanguinis*), encore que peu prononcée chez certains animaux, est pourtant caractéristique pour chaque espèce animale. Elle rappelle en général l'odeur des excréments, plus exactement celle de la sueur de l'animal. Elle est assez tenace, si bien que l'oxyhémoglobine du globule rouge, même après plusieurs recristallisations, la conserve encore très nettement. Elle paraît due à la présence d'acides gras volatils (Denis, Mateucci) (2), et est exaltée nettement par l'addition d'acide sulfurique tiède (Barruel) (3). Bien que ce phénomène soit extrêmement net pour certaines espèces de sang (sang de porc, sang de lièvre, par exemple...), son utilisation en médecine légale est difficile et expose à des erreurs graves (Schmidt, Brücke, A. Florence) (4).

La *densité* du sang est en moyenne chez l'homme de 1.055 à 1.060, avec des

(1) Ce phénomène tient à ce fait que, dans le sang en nature, la quantité de lumière réfléchie est considérable par suite de l'opacité du liquide. La dissolution des globules augmente, au contraire, la quantité de lumière transmise, au détriment de la quantité réfléchie. Le sang paraît alors plus foncé ; tout comme un cristal transparent de chromate de potasse paraît à la lumière réfléchie d'un jaune beaucoup plus foncé que la poudre opaque résultant de la trituration du cristal.

(2) Denis, *Recherches exp.*, etc. Paris, 1830 ; *Essai sur l'application à la chimie du sang*, etc. Paris, 1838. — Matteucci, *Ann. de chim. et de physique*, t. LII, p. 137, 1833.

(3) Voy. A. Florence, *Thèse*, Lyon, p. 100.

(4) Schmidt, *Diagnostik verdächtiger Flecke*, etc. Leipzig, 1848. — Brücke, *Wiener med. Wochenschr.*, 1857, p. 426. — A. Florence, *loc. cit.*

variations extrêmes allant de 1.052 à 1.069. Chez la femme, elle est un peu plus faible; elle oscille habituellement entre 1.050 et 1.055, mais elle peut s'abaisser à 1.045 et s'élever à 1.060 (1).

La *réaction* est alcaline, c'est-à-dire que le sang agit sur les réactifs colorés comme un liquide alcalin, et qu'il bleuit, par exemple, le papier de tournesol sensible. Chez l'adulte, cette alcalinité correspond en moyenne, pour 100cc de sang, à 206 milligrammes de soude (NaOH), d'après Drouin, à 218 milligrammes d'après Landois, à 182-218 milligrammes d'après Peiper (2). On verra plus loin que le sang est en réalité un liquide acide, nonobstant son action sur les réactifs colorés. Mis en présence d'un excès de soude, le sang est, en effet, capable d'en neutraliser une partie, grâce aux éléments acides qu'il renferme. Cette acidité vraie du sang correspond d'après Krauss (3) à 173-232 milligrammes de soude pour 100cc de sang. On reviendra plus loin sur cet intéressant phénomène.

La *température* du sang est variable selon le territoire vasculaire considéré; elle oscille entre 36°,5 et 37°,8. — Sa *chaleur spécifique*, est de 0,97 — 1,07, très peu différente par conséquent de celle de l'eau.

Le phénomène physique le plus saillant que présente le sang est celui de sa *coagulation*. Très rapidement après sa sortie des vaisseaux, le sang subit, après deux à huit minutes, une modification remarquable : le liquide sanguin se prend en une masse gélatineuse de plus en plus consistante, et qui se contracte peu à peu en expulsant un liquide coloré en jaune ou en jaune rougeâtre. Ce phénomène sera longuement étudié plus loin; pour l'instant, on ne décrira ici que les divers aspects sous lesquels, il peut se présenter. En effet, selon que l'on intervient ou non, et de différentes manières, dans ce phénomène de la coagulation spontanée du sang, on provoque dans ce liquide des séparations de diverses sortes; les principaux matériaux qui le constituent se groupent différemment, et nous allons voir que cette dissociation fournit des cadres commodes pour l'étude si complexe de ce liquide.

Selon la manière dont on laisse s'accomplir le phénomène de la coagulation, le sang se sépare en :

1° *Sérum et caillot*;
2° *Plasma et globules;*
3° *Sang défibriné et fibrine.*

Voyons sommairement à quoi correspondent ces diverses séparations.

(1) Voyez à ce sujet : Denis, *Recherches expérimentales sur le sang*, Paris, 1830, p. 256. — Andral et Gavarret, *Ann. de chim. et de phys.* (3), t. V, p. 327, 1842. — H. Nasse, *Wagner's Handwörterbuch d. Physiol.*, t. I, p. 131, 1842.—Becquerel et Rodier, *Recherches sur la composition du sang*, Paris, 1844, p. 22 et 27. — Schmidt, *Charakteristik der epidemischen Cholera*, Leipzig et Mittau, 1850, p. 31 et 33. — G.-S. Roy, *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 168. — Lloyd E. Jones, *ibid.*, t. XV, p. 83. — R. Schmaltz, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XLVII, p. 145, 1890.

(2) Voy. R. Drouin, *Hémo-alcalimétrie*, Thèse, Paris, 1892, p. 74.

(3) Krauss, *Zeitsch. f. Heilkunde*, t. X, p. 1, et *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 137. — R. Drouin, *loc. cit.*, p. 75.

§ II. Première séparation des matériaux constitutifs du sang.

1. *Sérum et caillot.*

Le sang sorti des vaisseaux et recueilli dans un vase, prend rapidement une consistance de gelée. Au début, le caillot est encore très mou; puis commencent à apparaître à sa surface quelques fibrilles que l'on peut enlever avec la pointe d'une aiguille, tandis que dans l'intérieur la masse est encore liquide. Peu à peu ces fibrilles gagnent toute la masse du liquide, qu'elles transforment en une gelée assez consistante. Cette gelée a été appelée parfois *cruor*, mais ce mot a été pris dans des acceptions si différentes (1), qu'il vaudrait mieux l'abandonner complètement. Au bout d'un certain temps (12-24 heures), le caillot formé se rétracte, en se séparant peu à peu des parois du vase dont il conserve sensiblement la forme, et en expulsant un liquide transparent, jaunâtre ou rougeâtre, riche en matières albuminoïdes et en sels, le *sérum sanguin*. Le caillot, examiné au microscope, se montre constitué par un réseau de fibrilles, formées par une matière albuminoïde, la *fibrine*, emprisonnant dans ses mailles les éléments figurés du sang.

Ce caillot n'est pas toujours homogène. Lorsque la coagulation a duré un certain temps, les globules rouges, plus denses que le liquide qui les entoure, tendent à gagner le fond du vase et sont par suite plus abondants vers la partie inférieure du caillot. Les globules blancs, au contraire, qui se précipitent les derniers, se trouvent en majeure partie emprisonnés dans la tranche supérieure du caillot, qui, au lieu d'être rouge, prend une couleur jaunâtre et un aspect lardacé.

Le sang de cheval, qui se coagule lentement, présente généralement ce phénomène. Il est également très net chez l'homme dans beaucoup de maladies inflammatoires. De là le nom de *couenne inflammatoire* (*crusta phlogistica*), que l'on a donnée à la couche supérieure du caillot. Plus le vase qui contient le sang est haut et étroit, plus la couenne est épaisse.

L'expulsion du sérum par le caillot est parfois très lente. On peut la hâter à l'aide d'une machine à force centrifuge. Dans ces conditions, le sang des divers animaux d'abattoir donne ordinairement un sérum suffisamment pur, c'est-à-dire jaunâtre ou à peine coloré en rouge. Cependant, il est difficile d'éviter la dissolution de quelques globules et le passage d'un peu de leur matière colorante dans le sérum. La buée qui se dépose sur la partie supérieure des parois du vase au moment de l'introduction du sang chaud et qui, plus tard, se réunit en gouttelettes aqueuses, suffit pour provoquer la dissolution d'un certain nombre de globules. Le sérum est alors coloré en rouge ou en jaune rougeâtre, et ses cendres contiennent du fer, qui provient de la matière colorante rouge des globules, l'hémoglobine.

(1) On a désigné aussi par ce mot de *cruor* le caillot après expression du sérum, ou encore le dépôt de globules que l'on obtient en abandonnant au repos du sang défibriné (Voy. plus loin).

On peut obtenir un sérum tout à fait exempt de fer, et par conséquent d'hémoglobine, ce qui est une condition indispensable pour certaines recherches, en suivant le procédé de Socin (1). Sur un grand vase de cinq à six litres, on installe un grand entonnoir en fer-blanc dont la douille descend jusqu'au fond du vase. On fait couler le sang au sortir de la veine dans l'entonnoir jusqu'à ce que le vase soit complètement rempli. Puis, sans interrompre l'arrivée du sang, on retire doucement l'entonnoir, et on achève ainsi de remplir complètement le vase jusqu'à le faire déborder. On évite de cette manière l'introduction d'air ou de mousse et la condensation de la vapeur d'eau sur les parois du vase. On bouche le flacon avec un bouchon que l'on enfonce en faisant déborder le liquide, et on abandonne le sang pendant trois à quatre jours à 15°. Le flacon doit rester presque entièrement plein; il ne se produit qu'un faible retrait dû au refroidissement du liquide. On décante le sérum et on l'introduit dans un appareil à force centrifuge, pour le débarrasser de quelques morceaux de caillots qui ont pu être entraînés. On décante ensuite à la pipette, et on obtient ainsi un sérum absolument limpide, ayant la couleur jaune clair de l'urine émise après ingestion de boissons (*urina potus*). Ni le spectroscope, ni la réaction si sensible d'Almen, ne révèlent la présence de la moindre trace d'hémoglobine. Enfin, les cendres de la liqueur ne donnent aucune des réactions du fer. Ce résultat ne peut être obtenu, d'après Socin, qu'avec du sang de cheval; celui du porc ou du bœuf donnent toujours un sérum ferrugineux.

On verra plus loin, comment on peut préparer du sérum en partant du sang défibriné.

Enfin, si l'on lave le caillot en l'exprimant fréquemment dans un nouet de linge, sous un courant d'eau, on finit par dissoudre complètement les globules rouges qu'il tenait emprisonnés et par décolorer complètement la fibrine, qui se présente alors sous la forme de filaments élastiques blanchâtres ou grisâtres.

2. *Plasma et globules.*

Lorsque par un artifice quelconque, on retarde ou l'on supprime la coagulation du sang, il se produit une séparation toute différente des matériaux de cette humeur. Les éléments figurés, par suite de leur poids spécifique plus considérable, tombent au fond du liquide qui se sépare en deux couches, une inférieure constituée par une purée de *globules*, plus ou moins épaisse, et une supérieure transparente, jaunâtre qui est le liquide interglobulaire, le *plasma*.

La coagulation peut être retardée au moyen du froid. C'est le procédé dont s'est servi d'abord Brücke (2), avec le sang de cheval. Si l'on reçoit dans un grand vase cylindrique étroit, refroidi à 0°, du sang de cheval tel qu'il sort de l'artère, et qu'on abandonne le tout au repos, on constate, au bout de une heure à deux heures, que la colonne sanguine s'est séparée en trois couches: une inférieure, rouge foncé, représentant un peu plus de la moitié de la hauteur et qui constitue le dépôt des globules rouges; une moyenne, grisâtre, opaque, occupant à peu

(1) Socin, *Zeitchr. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 119.
(2) Brücke, *Virchow's Arch.*, t. XII, p. 188.

près 1/40 de la hauteur totale et renfermant surtout des globules blancs, et enfin une couche supérieure, formant à peu les 2/5 de la colonne liquide et qui est constituée par un plasma jaunâtre, transparent.

Ce plasma décanté à la pipette se comporte au point de vue de la coagulation à peu près comme le sang total.

Ramené à la température ordinaire, il se prend rapidement en gelée, et le caillot incolore et transparent qui s'est formé et qui occupe d'abord toute la masse du liquide, se contracte peu à peu, en devenant de plus en plus opaque et expulse comme le caillot du sang total, un sérum incolore. Quant au caillot, il représente sensiblement la fibrine lavée dont il a été question plus haut. Ainsi le plasma se comporte comme le sang total, avec cette différence que, dans ce dernier, le caillot de fibrine emprisonne les éléments figurés du sang. Ajoutons que la couche inférieure, qui renferme encore avec les globules une certaine proportion de plasma, se prend également en masse lorsqu'on la ramène à la température ordinaire.

Ni le plasma, ni la purée de globules ainsi obtenus ne peuvent être maniés commodément, puisque la moindre élévation de température provoque une coagulation rapide. D'autre part, la séparation des globules sanguins est loin de se produire avec le sang d'un grand nombre d'espèces animales aussi rapidement qu'avec le sang de cheval.

L'opération est à la vérité assez facile avec le sang des oiseaux, des amphibies et des poissons; mais celui de l'homme, du chien, du chat, du cochon d'Inde, du rat, se prête beaucoup moins bien à cette séparation. Enfin, avec le sang des animaux d'abattoir (bœuf, porc, mouton), la séparation est très lente et très incomplète.

L'emploi des dissolutions salines permet heureusement de retarder d'une manière plus commode la production de la coagulation. Ce phénomène avait déjà été observé par Hewson (1), qui dès 1771 avait employé pour la séparation des globules toute une série de sels et en particulier le sulfate de sodium, dont Denis (2) s'est servi plus tard dans ses belles recherches sur la coagulation du sang. Denis employait un volume d'une dissolution saturée de sulfate de sodium pour six volumes de sang. On obtient encore de meilleurs résultats avec une dissolution à 25-28 p. 100 de sulfate de magnésium (un volume pour 3,5 à 4 volumes de sang), qui d'après Semmer (3) et Schmidt (4), supprime complètement la coagulation. A. Gautier (5) a obtenu le même résultat en ajoutant au sang un volume d'une dissolution concentrée de chlorure de sodium, telle que le mélange contienne environ 4 p. 100 de sel.

Il est clair que dans toutes ces opérations, on n'obtient que du plasma plus ou moins dilué, et renfermant des quantités considérables de sels, si bien que l'on n'a plus qu'une image très altérée du liquide interglobulaire primitif. Toutes

(1) Hewson, *The Works of Hewson*, Sydenham édition, p. 12. Londres, 1846.

(2) Denis, *Mémoire sur le sang considéré quand il est fluide*, etc. Paris, 1859, p. 51.

(3) Semmer, *Ueber die Faserstoffbildung im Amphibien-und Vogelblut*, etc. Dorpat, 1874, p. 56.

(4) A. Schmidt, *Pflüger's Arch.*, t. XI, p. 33, 1875.

(5) A. Gautier, *Bull. Soc. chim.*, t. XXIII, p. 530, 1875.

ces difficultés disparaissent dans le procédé récemment étudié par Arthus (1) et qui consiste à ajouter par 100 grammes de sang $0^{gr},1$ d'oxalate de potassium, au maximum. Cette dose suffit pour supprimer complètement le phénomène de la coagulation; le sang reste fluide pendant de longs jours et finalement la putréfaction s'installe sans qu'on ait observé aucune trace de coagulation. La dilution du sang peut être réduite à son minimum, car l'oxalate, qui n'agit que par sa quantité absolue, peut être dissous dans très peu d'eau. Il peut même être ajouté en nature. Les fluorures alcalins produisent le même effet (2).

Après addition de l'oxalate ou du fluorure, on active le dépôt des globules en soumettant le sang à l'action d'une machine à force centrifuge. Cette machine doit être disposée de telle façon que les vases cylindriques bouchés qui contiennent le sang prennent une position horizontale pendant le mouvement de la roue pour se redresser ensuite d'eux-mêmes quand la rotation cesse. La séparation du plasma et des globules s'obtient très facilement dans ces conditions.

3. *Sang défibriné et fibrine.*

Lorsqu'au lieu d'abandonner le sang à la coagulation spontanée, on le bat avec la main ou avec un faisceau de fils de platine ou de baleines, la fibrine s'attache à l'agitateur et peut être retirée du liquide sous la forme d'une masse filamenteuse, fortement colorée en rouge par suite de l'emprisonnement d'une partie des globules rouges. Si l'on fait passer le liquide restant à travers un linge, de façon à retenir les débris de fibrine qui ont pu se détacher de l'agitateur, on obtient un liquide tout à fait semblable par son aspect extérieur au sang primitif : c'est le *sang défibriné*. D'autre part, la fibrine enfermée dans un nouet de linge et lavée sous un courant d'eau, peut être obtenue tout à fait blanche et identique à celle que fournit le lavage du caillot.

Enfin, ce sang défibriné, abandonné au repos subit une séparation analogue à celle que nous a présentée le sang total. Au bout de trois jours, les globules n'occupent plus que les 3/5 environ de la hauteur totale (pour du sang d'homme), et l'on peut décanter une grande partie du sérum. L'emploi d'un appareil à force centrifuge rend cette séparation plus rapide encore.

Les matériaux qui constituent le sang se séparent donc par le fait de la coagulation en divers groupes de substances, que nous étudierons successivement. Revenant ensuite au phénomène de la coagulation, nous essayerons de pénétrer le mécanisme de ce phénomène et de reconstituer le sang total avec les propriétés qu'il possédait au sortir de la veine. Nous terminerons enfin en considérant le sang dans ses variations physiologiques, et dans ses altérations pathologiques. Il résulte de là, pour le présent livre, le plan suivant :

(1) Arthus, *Thèse de la Faculté des Sciences*. Paris, 1890, p. 21.

(2) Le mécanisme très particulier de cette action des oxalates et des fluorures, et qui diffère complètement du mode d'action des sels cités plus haut, sera étudié en détail plus loin, à propos de la coagulation du sang. On donnera en même temps quelques indications relatives à d'autres sortes de plasmas.

Chapitre II. — *Les éléments figurés du sang.*
— III. — *Le sérum et la fibrine.*
— IV. — *Le plasma et la coagulation.*
— V. — *Le sang total, sa quantité, ses variations générales et locales.*
— VI. — *Les sangs pathologiques* (1).

(1) Pour faire un exposé complet — et surtout facile à consulter — des altérations pathologiques du sang, il faudrait, dans une première partie, étudier les modifications que présentent les caractères généraux du sang (densité, réaction, etc...), les variations quantitatives de chaque substance ou groupe de substances (hémoglobine, matières albuminoïdes, urée, glucose, etc...) et enfin l'apparition des éléments anormaux. Une deuxième partie comprendrait l'étude systématique des divers sangs pathologiques (sang dans l'anémie, le diabète, etc...). Mais on s'expose de la sorte à des redites extrêmement nombreuses. Pour cette raison, on a préféré s'en tenir dans le chapitre VI à l'étude des divers sangs pathologiques, et à compléter cet exposé en intercalant dans le chapitre V et les chapitres précédents, à la suite des données physiologiques, un certain nombre de renseignements de détails, relatifs à la pathologie, qu'il eût été difficile de réunir dans un exposé d'ensemble.

CHAPITRE II.

LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG.

§ I. Les globules rouges.

C'est Swammerdam qui a décrit le premier, en 1658, les globules rouges du sang de grenouille. Ceux du sang humain furent découverts quinze ans après, et d'une manière tout à fait indépendante, par Leeuwenhoek (1), qui étendit ces observations à un grand nombre d'espèces animales. Il fit voir notamment que chez les mammifères ces corpuscules ont un contour circulaire, tandis qu'ils se présentent chez les oiseaux, les grenouilles et les poissons sous la forme de disques ovalaires. Ces observations furent reprises et précisées par Senac (1749), médecin du roi Louis XV, par Weis (1760), et surtout par le médecin anglais Hewson (1770), à qui l'on doit la première description véritablement précise des globules rouges du sang. Ces recherches, complétées plus près de nous par les travaux de Prévost et Dumas, de Wagner, tendirent à confirmer de plus en plus ce fait général déjà observé par Leeuwenhoek, à savoir que chez les mammifères les globules rouges sont circulaires, qu'ils sont, au contraire, elliptiques chez les vertébrés ovipares, c'est-à-dire chez les oiseaux, les reptiles, les batraciens et les poissons. Peu après, en 1839, Mandl fit connaître l'exception présentée pour la famille des Caméliens qui ont des globules rouges elliptiques, tandis que divers observateurs signalaient d'autre part, la forme circulaire que présentent exceptionnellement ces corpuscules chez certaines espèces très dégradées de poissons cartilagineux.

Enfin, cette étude morphologique, de plus en plus précise grâce aux perfectionnements du microscope, fut continuée par Welker, Schmidt, Gulliver, et

(1) Dans l'intervalle, en 1661, Malpighi avait signalé la présence dans le sang de hérisson de corpuscules rouges qu'il avait pris pour des globules de graisse.

plus près de nous encore par Manassein, Ranvier, Hayem, Malassez et un grand nombre d'autres observateurs (1).

I. *Propriétés physiques des globules rouges.*

Forme. — Les globules rouges de sang humain ou *hématies* sont des corpuscules arrondis, aplatis, épais sur les bords excavés au centre; ils ressemblent de face à un disque excavé, et de champ à un biscuit à la cuiller ou à un sablier. Cette forme discoïde des globules est la cause de l'éclat soyeux très manifeste que présente le sang lorsque, sous un rayon de soleil, on l'agite doucement avec une baguette : il arrive alors que les globules se présentent tantôt par la face aplatie qui réfléchit plus fortement la lumière, tantôt par la tranche. Ce phénomène est d'autant plus sensible que les globules sont plus gros. Il résulte, en outre, de cette forme biconcave qu'au microscope, le globule rouge présente une tache centrale, qui est claire lorsqu'on rapproche l'objectif, obscure au contraire, lorsqu'on l'éloigne. Cette forme aplatie se retrouve chez tous les vertébrés, avec cette différence que chez les oiseaux, les reptiles, les batraciens et les poissons et aussi, comme il a été dit plus haut, chez quelques mammifères (Lama, Chameau...), le globule est elliptique. De plus, ces globules elliptiques possèdent un noyau, tandis qu'on n'en trouve aucune trace dans les globules circulaires.

Dimensions. — Les dimensions des globules rouges ont été déterminées par un grand nombre de mensurations effectuées par Gulliver (2), Welker (3), Manassein (4), Hayem (5), Malassez (6), et par d'autres observateurs. Les plus petits globules sont ceux du sang de différents ruminants, par exemple, chez *Capra hircus, Capra caucasica* et surtout *Moschus javanicus*, dont les globules n'ont que $2\mu,07$ de diamètre. Chez la chèvre, ce diamètre s'élève à $3\mu,95$, chez l'homme à $7\mu,5$, chez l'éléphant à $9\mu,4$. Ces dimensions varient d'ailleurs entre certaines limites.

D'après Hayem, le diamètre des globules rouges varie chez l'homme entre 6μ et $8\mu,5$, la dimension la plus fréquente étant de $7\mu,5$. Sur 100 globules, on trouverait, d'après cet auteur, 75 globules moyens, 12 grands et 12 petits. On observe des variations analogues pour les globules des diverses espèces animales.

H. Milne-Edwards dans ses *leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée*, a réuni un nombre très considérable de mensurations qui sont dues à J. Davy, A. Milne-Edwards, Mandl et surtout à Gulliver. Plus récemment, Hayem a donné un certain nombre de déterminations nouvelles.

(1) Pour la bibliographie relative à ce court historique, nous renverrons le lecteur au classique ouvrage de Milne-Edwards (*Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée*, etc., t. I, p. 41, Paris, 1857) et au livre de M. Hayem (*Du Sang et de ses altérations pathologiques*. Paris, 1889).

(2) Gulliver, *Ann. of. nat. History*, vol. IV, p. 283, 1839.

(3) Welker, *Zeitschr. f. rat. Med.* (3), t. XX, p. 261, 1863.

(4) Manassein, *Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen*, etc. Berlin, 1872.

(5) Hayem, *loc. cit.*

(6) Malassez, *Soc. de Biol.*, t. XLI, p. 2.

Voici quelques-uns de ces résultats :

Dimensions des globules discoïdes :

Éléphant	9μ,4
Homme	7 ,5
Chien	7 ,3
Lapin	6 ,9
Chat	6 ,5
Mouton	5 ,0
Chèvre	4 ,1
Chevrotin porte-musc	2 ,07

Dimensions des globules elliptiques.

	Petit diamètre.	Grand diamètre.
	—	—
Lama	4μ,0	8μ,0
Poule	7 ,2	12 ,1
Pigeon	6 ,5	14 ,7
Grenouille	15 ,7	22 ,3
Triton	19 ,5	29 ,3
Protée	35 ,0	58 ,0

Quant à l'épaisseur des globules, elle paraît être chez l'homme de 1μ,9 environ.

Ces dimensions varient dans certaines limites ainsi qu'il a été déjà indiqué pour les globules du sang humain. En se fondant sur plus de 40.000 mensurations faites sur 174 animaux appartenant aux espèces les plus différentes, Manassein (1) a pu rattacher les variations du diamètre des globules sanguins a des états physiologiques déterminés ou à l'action de divers agents. C'est ainsi que le refroidissement des animaux, les hémorrhagies abondantes, l'alcool à doses toxiques, la quinine, l'acide cyanhydrique, l'oxygène, etc., augmentent le diamètre des globules sanguins, tandis que les températures élevées, la morphine, l'acide carbonique le diminuent. L'influence exercée par divers états pathologiques, tels que l'anémie sera étudiée plus loin.

D'après les déterminations assez grossières de Welker (2), le volume du globule rouge de l'homme serait de 0,000.000.072 millimètre cube, et sa surface de 0,000.128 millimètre carré.

(1) Manassein, *Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen*, etc. Berlin, 1872.

(2) Voici le procédé assez primitif dont se servit Welker. Il fabriqua un cylindre de gypse très aplati, dont la hauteur et le diamètre de base fussent entre eux dans le rapport de l'épaisseur du globule à son diamètre. Puis, il s'efforça d'excaver les deux bases de ce cylindre et d'en arrondir les bords jusqu'à ce que le tout eut aussi exactement que possible l'apparence générale du globule vu au microscope. C'est avec l'aide de ce modèle, dont il détermina le volume, qu'il put apprécier celui du globule sanguin au chiffre indiqué plus haut. En couvrant ensuite la surface de ce modèle de papier d'épaisseur uniforme, puis déterminant le poids de ce papier et celui d'un morceau du même papier de surface déterminée, il put calculer approximativement la surface du modèle et conséquemment celle du globule (Welker, *Zeitschr. f. rat. Med.* (3), t. XX, p. 265, 1861).

Couleur, consistance et structure des globules; action de divers agents. — Examinés isolément, les globules rouges ont au microscope une couleur jaune pâle tirant sur le vert. C'est seulement lorsqu'on les observe en couche assez épaisse qu'ils présentent une coloration franchement rouge. Fréquemment, on trouve au microscope, les globules appliqués les uns contre les autres, en piles de monnaies, et ce phénomène est sans doute purement physique et uniquement dû à la forme aplatie des globules. On ne saurait le rattacher, comme l'a voulu Dogiel (1), à la production d'une couche visqueuse de fibrine à la surface du globule, c'est-à-dire à un commencement de coagulation du sang.

Les globules rouges sont des éléments doués d'une très grande élasticité et qui peuvent subir des modifications de formes considérables, sans perdre la propriété de revenir à leur état primitif. Lorsqu'ils doivent traverser des orifices étroits ou qu'ils sont inclus dans des milieux visqueux, on peut les voir s'étirer en fuseaux très allongés. Rollet a montré que si l'on reçoit du sang dans une solution fluide de gélatine à 35-36°, et que l'on écrase, après refroidissement, ensuite de petits fragments de la gelée sur la lamelle *porte-objet* du microscope, on voit les globules s'échapper par les cassures de la masse en affectant les formes les plus variables, pour reprendre ensuite leur aspect primitif, sitôt qu'ils sont sortis du milieu qui les comprimaient. Cette élasticité a néanmoins des limites : lorsqu'on comprime fortement une préparation microscopique de sang, les globules rouges sont écrasés et divisés en fragments.

Les globules subissent aussi sous l'influence d'une série d'agents des déformations qui peuvent être définitives (2). Peu après sa sortie des veines, le sang renferme des globules à aspect muriforme, qui sont nombreux surtout dans le sang des fébricitants.

Les dissolutions salines (chlorure de sodium, sulfate de sodium, chlorure d'ammonium, sulfate de magnésium, borate de sodium, etc...), produisent un effet analogue. Le globule se contracte, prend un aspect rugueux. Il devient moins souple, moins extensible et ne passe plus aussi facilement à travers les pores du papier. On a mis à profit ce phénomène pour la séparation des globules. La couleur du sang est en même temps modifiée : elle devient d'un rouge plus clair.

(1) Dogiel, *Arch. de Du Bois-Reymond*, 1883, p. 357.

(2) Les meilleurs liquides conservateurs des globules sont les suivants :

Liquide de Pacini.

Bichlorure de mercure	2gr
Chlorure de sodium	4
Glycérine	26
Eau distillée	226

Ajouter, avant de s'en servir, deux volumes d'eau distillée.

Liquide de Hayem.

Bichlorure de mercure	0gr,50
Sulfate de sodium	5 ,00
Chlorure de sodium	1 ,00
Eau distillée	200 ,00

On peut également employer l'iodosérum, l'albumine, l'acide osmique à 1 p. 100, la solution de chlorure de sodium à 0,6 p. 100, la solution de phosphate de sodium.

Un grand nombre d'agents physiques ou chimiques produisent des altérations plus profondes encore et qui se terminent souvent par le passage de la matière colorante dans le plasma.

Rollet a décrit avec soin les modifications du globule sanguin sous l'influence des décharges d'une bouteille de Leyde. Le globule devient d'abord rugueux, puis muriforme; il se hérisse ensuite de piquants et prend l'aspect d'une pomme épineuse. Enfin, si l'action de l'électricité se prolonge, le globule devient sphérique, visqueux, la matière colorante se diffuse dans le plasma environnant en laissant un *stroma* globuleux, incolore, à contour à peine visible (1). Des figures analogues se produisaient sous l'influence d'un grand nombre d'autres agents, par exemple, le chauffage à 52°, ou l'action des acides, des alcalis, etc.

Le séparation de la matière colorante d'avec la masse globulaire se produit encore sous l'action d'un grand nombre d'autres agents, dont les uns conservent, tandis que les autres détruisent ou dissolvent complètement le *stroma*, qui servait de support à cette matière colorante. Le sang devient alors « laqué », il est transparent et sa couleur devient rouge foncé. Une telle séparation se produit lorsqu'on soumet le sang à l'action d'une température de 60° (2) (Schultze), à celle de courants constants ou induits (Neumann) (3). L'agitation, au contact de l'air, avec des poudres inertes, insolubles, plus ou moins fines (pierre ponce, grains de plomb, etc...), détruit également les globules rouges et avec des particularités très singulières. Avec le mercure métallique, la destruction est complète au bout de 7 à 8 heures d'agitation. Même avec 15 minutes d'agitation seulement, on constate au bout de 15 à 18 heures une disparition totale des globules. Si l'on ajoute au sang des dissolutions d'acide pyrogallique, de tannin, de sulfate de cuivre, etc., les globules résistent à une agitation de 15 jours. Les sels alcalins neutres, tels que le chlorure de sodium, le sulfate de magnésium, ne produisent pas cet effet. La destruction des globules semble être totale et très brusque, car même avec les réactifs histologiques les plus délicats, on ne retrouve pas trace du *stroma* des globules (4).

L'addition d'eau en quantité suffisante, les vapeurs de chloroforme, d'éther, d'amylène, de petites quantités d'alcool, de paraldéhyde, de thymol, de nitrobenzine, d'éther éthylique, d'acétone, d'éther de pétrole, de sulfure de carbone, d'hydrogène antimonié, d'hydrogène arsénié, produisent le même effet. Les alcalis de concentration moyenne déterminent une brusque dissolution des globules. Le phénomène est facile à observer au microscope, lorsqu'on dépose une goutte d'une dissolution de potasse à 10 p. 100 sur le bord de la lamelle qui recouvre une préparation de sang : les globules deviennent brusquement sphériques, crèvent et disparaissent. D'autres agents, au contraire, comme l'éther,

(1) Rollet, *Sitzungsber d. Wiener Acad.*, 2e section, t. XLVII, p. 359, 1863.

(2) Cette température est d'ailleurs variable selon l'espèce animale.

(3) La résistance qu'opposent à cette action les globules des diverses espèces sanguines, dans des conditions expérimentales identiques (même conductibilité électrique de la colonne sanguine, même quantité d'électricité, etc.), est très variable. Elle est augmentée par l'addition de sucre ou de divers sels. (Rollet, *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 148. — E. Scharffenorth, *Dissert. inaug.* Halle, 1884.

(4) Meltzer et Welch, *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 164.

provoquent la dissolution de la matière colorante du globule, mais sans détruire les stromas que l'on retrouve au fond du liquide sous la forme de masses incolores, fortement gonflées. Sous l'action d'un certain nombre d'agents tels que l'acide carbonique, des traces d'acide ou de sels acides, la teinture d'iode, ce stroma albumineux se contacte et peut reprendre l'apparence du globule primitif.

Cette destruction des globules se produit aussi sous l'influence d'un certain nombre de *liquides de l'organisme*. La bile, le sang « laqué » d'une espèce animale différente ou son sérum sanguin exercent une action dissolvante très rapide. C'est ainsi que le sérum du sang de chien ou de grenouille dissout en quelques minutes les globules rouges du lapin. Nous reviendrons sur ce point à propos des expériences de transfusion du sang. Notons, seulement ici, qu'il faut rattacher, d'après Laudois, ces différences dans l'action du sérum des diverses espèces animales à la proportion différente de sels — et sans doute aussi d'autres substances — contenues dans ces liquides. On constate, en effet, que l'eau qui est un dissolvant énergique des globules, perd cette propriété lorsqu'elle contient une proportion déterminée de sels alcalins neutres.

Isotonie et perméabilité des globules rouges (1). — On a été conduit ainsi à étudier de plus près le degré de résistance des globules rouges vis-à-vis des dissolutions de diverses substances (sels minéraux, urée, sucre, etc...), en déterminant chaque fois la concentration pour laquelle le globule cesse de céder au liquide les principes qu'il renferme, et en particulier l'hémoglobine, qui représente d'ailleurs les 9/10 du poids du globule sec. L'opération consiste à agiter chaque fois 2^{cc} de sang avec 20^{cc} de la dissolution et à rechercher pour quelle concentration le liquide cesse d'être coloré en rose apres le dépôt des globules. Hamburger a constaté ainsi que les concentrations pour lesquelles cet équilibre osmotique est obtenu, concordent très sensiblement, pour chaque substance, avec les *concentrations isotoniques* déterminées par H. de Vries dans l'étude de la *plasmolyse* (3) des cellules végétales. Ces concentrations se déterminent avec une exactitude assez grande : ainsi pour l'iodure de sodium par exemple, le départ d'hémoglobine commence avec 1,47 p. 100 et ne s'observe plus avec 1,54 p. 100; la moyenne 1,505 p. 100 se confond presque avec le chiffre théorique 1,50 p. 100.

En d'autres termes, si des cellules végétales présentent un commencement de plasmolyse dans des dissolutions de nitrate de potassium à 1,01 p. 100, de chlo-

(1) Pour la bibliographie de cette question, consulter l'article d'ensemble de Hamburger (*Revue générale des sciences pures et appliquées*, n° du 30 janvier 1893).

(2) Lorsque l'on plonge des cellules végétales vivantes dans des dissolutions salines qui attirent l'eau plus énergiquement que le contenu cellulaire, ce dernier abandonne au milieu qui l'entoure une partie de son eau, jusqu'à ce que l'équilibre soit rétabli. Au cours de cette déshydratation, on voit le contenu protoplasmique de la cellule se séparer de la membrane de cellulose qui l'entoure. H. de Vries a appelé ce phénomène la *plasmolyse*.

Lorsqu'on recherche, pour une série de sels, la concentration la plus faible avec laquelle il y ait encore plasmolyse, c'est-à-dire séparation de la membrane et du contenu protoplasmique, on constate que ces diverses concentrations sont reliées par relation très simple. Pour les sels alcalins à un atome de métal, elles sont proportionnelles aux poids moléculaires. Ainsi, s'il y a encore plasmolyse pour une dissolution d'azotate de potassium à 1,01 p. 100, le même phénomène

rure de sodium à 0,585 p. 100, d'iodure de potassium à 1,66 p. 100, d'iodure de sodium à 1,50 p. 100, ces mêmes dissolutions représenteront les concentrations-limites au-dessous desquelles commencera le départ de la matière colorante. Ces données, établies avec le sang de bœuf, sont également exactes pour le sang d'homme, de cheval, d'oiseau, de poisson et de grenouille. Toutefois les chiffres diffèrent en valeur absolue. Ils varient aussi, mais peu, lorsque dans une même espèce on passe d'un individu à un autre.

Hamburger n'a pu observer, avec le sang de bœuf et de cheval, aucun phénomène correspondant au commencement de la plasmolyse dans les cellules végétales. Mais les globules de grenouilles présentent de tels phénomènes qui apparaissent notamment avec de l'azotate de potassium à 1,09 p. 100, avec du chlorure de sodium à 0,64 p. 100, avec du sucre de canne à 5,59 p. 100, concentrations qui, d'après les observations de de Vries, sont isotoniques. On devait donc en conclure que le plasma du sang de grenouille est isotonique avec ces dissolutions, puisque les hématies se tiennent de part et d'autre en équilibre. C'est ce que l'expérience vérifie, car pour produire un départ d'hémoglobine, il faut étendre ces dissolutions d'une part et le plasma d'autre part, de la même quantité d'eau. Ainsi, en étendant la solution de sel marin à 0,64 p. 100 de 250 p. 100 d'eau, on obtient une liqueur à 0,21 p. 100 que les globules de grenouille commencent à colorer en rouge; lorsqu'on étend également le sérum de grenouille avec 250 p. 100 d'eau on obtient un liquide qui présente le même phénomène.

Cette constatation présente un haut intérêt. Il faut ajouter au sang des quantités considérables d'eau pour déterminer le départ de la matière colorante, fait important si l'on songe que la richesse en eau du plasma peut être soumise à des variations momentanées considérables, et que la présence d'hémoglobine dissoute dans le sang produit des troubles graves. Ainsi on peut étendre le sérum de sang de bœuf de 60 à 90 p. 100, le sérum d'oiseau de 130 à 200 p. 100, le sérum de tanche de 110 à 145 p. 100 d'eau sans provoquer la sortie de l'hémoglobine des globules.

Ces faits fournissent une méthode simple pour déterminer la *force hydrophyle* ou *tension osmotique* de n'importe quel sérum ou de tout autre liquide. Il suffit de préparer par tâtonnement une dissolution du sérum considéré et une solution de nitrate de potassium, pour laquelle le départ d'hémoglobine commence à apparaître lorsqu'on leur ajoute quelques gouttes de sang défibriné. Si ce phénomène se produit par exemple avec 10^{cc} de sérum étendu de 7^{cc},25 d'eau, et avec une solution de nitrate de potassium à 0,965 p. 100, on peut calculer par une simple proportion que le sérum non dilué est isotonique avec une solution

se produira pour le bromure de potassium à 1,19 p. 100, le chlorure de potassium à 0,745 p. 100, l'iodure de sodium à 1,50 p. 100 (les poids moléculaires de ces divers sels étant respectivement 101, 119, 74,5 et 150). H. de Vries appelle ces diverses concentrations *isotoniques*, parce qu'elles produisent dans le contenu cellulaire la *même tension*.

La nature de cet ouvrage ne nous permet pas d'entrer dans de plus amples développements. Le lecteur désireux d'approfondir cette question pourra se reporter à deux articles très intéressants de la *Revue générale des Sciences* (*La constitution des solutions étendues et la pression osmotique*, par Etard, 1890, p. 193. — *La pression osmotique et la physiologie de la cellule*, par Massart, 1891, p. 69), articles bien propres à mettre en lumière la portée considérable de ces recherches au point de vue de la physiologie générale.

de nitrate de potassium à 1,66 p. 100. Hamburger appelle *hyperisotonique*, par rapport au sérum considéré, les dissolutions contenant plus de 1,66 p. 100 de nitrate et *hypoisotoniques* celles qui sont au-dessous de ce chiffre.

En poursuivant l'étude de ces phénomènes, Hamburger a montré que les hématies possèdent la remarquable propriété de maintenir constant leur pouvoir hydrophyle. En effet des globules plongés dans des dissolutions salines de concentrations variables pourront absorber, par exemple, une partie du sel et de l'eau du liquide ambiant, mais il se produira parallèlement un courant de sortie portant, comme s'en est assuré Hamburger, sur les chlorures, les phosphates et l'albumine, et qui maintient au même niveau la tension osmotique du globule. Il suffit, pour s'en assurer, de déterminer pour ces globules ainsi modifiés la concentration nécessaire pour la séparation de l'hémoglobine dans l'eau salée par exemple; on constatera qu'elle est restée la même.

Dans le sang *circulant* cette force hydrophyle du globule reste également constante. Cela tient à ce fait qu'il est pour ainsi dire impossible de modifier, pour un temps appréciable, la force hydrophyle du plasma circulant. Après une forte injection de sulfate de soude, le plasma n'est plus hyperisotonique, déjà quelques minutes après l'injection, bien qu'il soit loin encore d'avoir recouvré sa composition chimique primitive. Hamburger admet que l'endothélium des vaisseaux intervient ici pour maintenir constante la tension osmotique du plasma, grâce à des phénomènes de sécrétion, hypothèse que fortifient les récents travaux de Heidenhain sur les sécrétions capillaires (voy. p. 391).

Notons enfin que le sang veineux et le sang artériel se comportent différemment vis-à-vis des solutions salines, ce qui provient en partie de l'action de l'acide carbonique sur les globules. Ce n'est pas que ce gaz modifie le pouvoir hydrophyle des globules, mais il change leur *perméabilité* à l'égard de la matière colorante. Ce fait est important, car la perméabilité à l'égard d'autres substances est également modifiée. Si l'on divise en deux portions du sang défibriné, et qu'on modifie l'une d'elle par un courant d'acide carbonique, on constate que la composition chimique du sérum n'est pas la même dans les deux portions. Dans le premier cas les hématies ont abandonné au sérum de l'albumine, de l'acide phosphorique et des alcalis, et lui ont enlevé des chlorures. Mais si quelque temps après l'action du gaz carbonique on fait passer un courant de gaz indifférent, le sérum reprend sa composition primitive. Les acides sulfurique et chlorhydrique produisent le même effet. La potasse agit dans un sens diamétralement opposé. Hamburger conclut qu'en raison du rôle important que jouent les acides et les alcalis dans l'organisme, ces phénomènes offriront plus tard un grand intérêt.

Nombre des globules rouges. — D'après Hayem (1), le nombre des globules du sang extrait du bout du doigt chez l'homme adulte bien portant est en moyenne de 5,500,000 par millimètre cube. Chez la femme, ce nombre est d'environ 4,000,000 à 4,500,000 (2). On peut calculer qu'il en faudrait environ 12.500 pour peser 1 milligramme. En évaluant la quantité totale de sang d'un adulte à

(1) Hayem, *Du sang et de ses altérations pathologiques*, Paris, 1889.

(2) Voy. en outre à l'article : *Richesse en hémoglobine et en globules.*

4.400cc, la totalité des globules rouges contenus dans le sang représente une surface de 2.816 mètres carrés, c'est-à-dire un carré de 53 à 54 mètres de côté. Dans une seconde, il passe dans le poumon 176cc de sang dont les globules représentent une surface totale de 81 mètres carrés (Welker).

Structure. — D'après Ranvier, les hématies possèdent une membrane d'enveloppe que le sulfate de rosaniline colore en rose. Cette enveloppe paraît entourer un stroma incolore à mailles fines servant de charpente et contenant dans son réseau une substance colorée. Pour un grand nombre d'autres auteurs, les globules sont constitués par une masse homogène, sans enveloppe ni noyau, et qui se compose d'une trame organique ou protoplasma extrêmement pâle, transparente et molle, le *stroma* de Rollet, imprégné par la matière colorante. La séparation de ce stroma peut être opéré suivant le classique procédé de Rollet (1), mais il n'est pas certain du tout que le stroma tel que le fournit l'expérience de Rollet préexiste dans le globule vivant. Hoppe-Seyler insiste avec raison sur l'extrême altérabilité des hématies, que l'eau, l'éther, le chloroforme, c'est-à-dire les réactifs en apparence les plus indifférents, attaquent et modifient considérablement. On verra plus loin, lorsque nous parlerons de la matière colorante du globule, que la simple action de ces réactifs produit déjà dans le globule des dissociations profondes et font apparaître des produits de décomposition qui n'existaient pas dans le globule vivant.

II. *Les principes chimiques constitutifs des globules rouges.*

Les globules rouges du sang des vertébrés se distinguent de tous les autres éléments cellulaires par leur extrême richesse en matériaux solides, et par ce fait très spécial que la partie organique de ces matériaux est presque exclusivement constituée par la matière colorante rouge du sang. Lorsqu'on soumet, en effet, des cellules animales à l'analyse, on en sépare comme principes prépondérants, — à côté de la lécithine, de la cholestérine et du phosphate de potassium — des *matières albuminoïdes*, constituants essentiels du protoplasma cellulaire. L'analyse des globules rouges fournit, au contraire, outre les mêmes principes (cholestérine, lécithine, etc...), la *matière colorante* du sang, accompagnée d'une proportion tout à fait insignifiante de matière albuminoïde.

Par sa constitution, le globule rouge nous apparaît donc immédiatement comme une cellule fortement différenciée. Cet élément n'a plus ni noyau, ni membrane d'enveloppe, ni protoplasma contractile. Il semble qu'il a dépouillé tous les caractères de la cellule pour n'en conserver qu'un seul qui est cette

(1) Voici comment A. Gautier décrit cette expérience : « Si l'on fait couler goutte à goutte du sang, préalablement défibriné, de chien, de cheval ou mieux de cochon d'Inde, dans une capsule métallique placée dans un mélange réfrigérant de glace et de sel, de façon qu'une goutte n'arrive pas sans que la précédente ait déjà été congelée, puis si l'on laisse réchauffer et se liquéfier ce sang jusqu'à 20°, on remarque qu'au lieu de former comme auparavant un liquide rouge clair et opaque, il constitue un liquide rouge foncé et transparent. Ce liquide ne contient plus que des globules sanguins décolorés, nageant dans un sérum translucide d'un beau rouge. La matière colorante du sang s'est extravasée pendant la congélation, et la masse gélatineuse de la cellule hépatique, le *stroma*, a gardé non seulement sa forme et son élasticité, mais apparaît sous le microscope, concave, entièrement dénué de couleur. »

aptitude spéciale aux échanges gazeux. Tandis que dans la fibre musculaire, l'une des propriétés essentielles du protoplasma cellulaire, la contractilité, est devenue la fonction prédominante, au contraire, dans le globule sanguin, c'est la fonction respiratoire qui apparaît comme la caractéristique essentielle de cet élément. Ces échanges gazeux s'opèrent par le jeu des propriétés spéciales de la matière colorante du globule. Celle-ci est donc, dans cette cellule spécialisée, l'organe de cette fonction particulière en même temps que le principe immédiat caractérisant au point de vue chimique le globule rouge.

Cette matière colorante est l'*hémoglobine*, substance qui, par son union avec l'oxygène engendre l'*oxyhémoglobine*. Soumise à l'action du vide, l'oxyhémoglobine perd cet oxygène faiblement combiné et régénère l'hémoglobine.

Le sang asphyxique ne contient guère que la seconde; le sang artériel, presque uniquement la première, tandis que le sang veineux contient un mélange des deux. Il serait donc plus juste de parler, non de la matière, mais des matières colorantes du sang. Ni l'une ni l'autre ne préexistent probablement à l'état libre dans le globule. Elles ne sont point des principes immédiats, mais des produits de décomposition de celui-ci. On a déjà insisté plus haut sur l'extrême altérabilité des hématies. Malgré le caractère d'indifférence des réactifs à l'aide desquels on réussit à provoquer le départ des matières colorantes du globule, les preuves sont nombreuses qui démontrent que ces matières résultent déjà d'une réaction de dédoublement, et qu'à l'oxyhémoglobine et à l'hémoglobine correspondent, dans le globule vivant, deux substances plus complexes, que Hoppe-Seyler (1) propose d'appeler *artérine* et *phlébine*, la première dérivant de la seconde par fixation d'oxygène, de la même manière que l'oxyhémoglobine dérive de l'hémoglobine. Ces deux matières colorantes se dédoublent sous l'action des réactifs respectivement en oxyhémoglobine, en hémoglobine et en une autre substance qui, sans doute, est la lécithine.

Prenons, en effet, l'artérine. En sa qualité de protoplasma, spécialisé sans doute, des globules, elle est, comme tous les protoplasmas, insoluble dans l'eau, dans le plasma sanguin ou dans le sérum, ou encore dans les dissolutions pas trop étendues de sels alcalins neutres. Elle ne cristallise pas; elle dégage facilement sous l'action du vide l'oxygène faiblement combiné qu'elle contient; elle décompose rapidement l'eau oxygénée avec départ d'oxygène indifférent, sans être altérée elle-même dans cette réaction ; elle résiste pendant un temps assez long à l'action d'une dissolution étendue de ferricyanure de potassium. L'oxyhémoglobine, au contraire, comme on le verra plus loin, est soluble dans l'eau et dans le plasma ou le sérum, comme aussi dans les dissolutions des sels neutres; elle cristallise plus ou moins facilement selon l'espèce animale qui l'a fournie, et ne dégage que difficilement dans le vide de la pompe à mercure, l'oxygène faiblement combiné qu'elle renferme. Suffisamment purifiée, elle décompose à peine l'eau oxygénée avec dégagement d'oxygène, en même temps qu'elle est attaquée elle-même avec oxydation. Enfin, le ferricyanure de potassium la transforme rapidement en *méthémoglobine* (voyez plus loin).

En présence de l'éther, de l'alcool, des dissolutions aqueuses de sels biliaires,

(1) Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 477, 1889.

moins facilement au contact de l'eau, l'artérine est décomposée. A côté de l'oxyhémoglobine, apparaissent alors la cholestérine et la lécithine qui passent en dissolution dans l'éther ou le chloroforme. Mais il est à remarquer que l'éther n'enlève jamais aux globules la totalité de leur lécithine dont la dernière portion ne peut être gagnée qu'à l'aide de l'alcool chaud. — L'interprétation la plus logique de tous ces faits est évidemment d'admettre dans le globule rouge l'existence d'une combinaison d'oxyhémoglobine (et, parallèlement, d'hémoglobine) avec la lécithine. Cette combinaison serait semblable à celles que la lécithine contracte avec la vitelline dans le jaune d'œuf (1) et avec d'autres corps dans le protagon de la substance nerveuse (2) ou dans un grand nombre de graisses (3), et qui, incomplètement décomposés par l'éther, cèdent également la totalité de leur lécithine à l'alcool chaud (Hoppe-Seyler).

Ici, s'arrêtent nos connaissances sur l'artérine et la phlébine.

Ajoutons que l'on retrouve dans leurs produits de décomposition, l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine, les deux propriétés capitales de ces substances, à savoir l'action sur la lumière et l'aptitude à fixer et à dégager de l'oxygène dans des conditions déterminées, cette dernière, cependant, avec quelques différences qu'il importera de faire ressortir dans l'étude de la respiration.

A côté de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine (ou de leurs substances mères respectives), le globule rouge renferme encore, en tant que matières organiques, de la *lécithine* et de la *cholestérine* et une *matière albuminoïde*, qui paraît appartenir au groupe des *globulines*. Halliburton et Friend (4) n'ont pu extraire des stromas ni sérum-albumine, ni nucléo-albumine, ni albumoses, ni peptones. Quant aux globules nucléés des oiseaux, ils renferment, en outre, d'après Plosz et Hoppe-Seyler, de la nucléine et une substance que la dissolution de sel marin à 10 p. 100 gonfle en une masse visqueuse et qui paraît être analogue à la *substance hyaline* des cellules lymphoïdes de Rovida. — Les globules rouges sans noyau sont, en général, très pauvres en matière albuminoïde et riches en oxyhémoglobine, tandis que les globules nucléés sont un peu plus riches en albumine et moins riches en oxyhémoglobine.

Les matières minérales du globule sont principalement composées de *potassium*, d'*acide phosphorique* et de *chlore*, substances auxquelles il faut ajouter de l'*acide carbonique*, un peu de *sodium*, de *calcium* et de *magnésium*.

Étudions successivement ces divers matériaux, parmi lesquels l'oxyhémoglobine, l'hémoglobine et leurs produits de transformation et de décomposition attireront surtout notre attention.

(1) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Untersuch.*, fasc. II, p. 215, 1868.
(2) Hoppe-Seyler, *Physiologische Chemie*. Berlin, 1881, p. 678.
(3) Schultze et Steiger, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 365, 1889.
(4) Halliburton et Friend, *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 111, 1890.

OXYHÉMOGLOBINE.

L'oxyhémoglobine (1) joue avec l'hémoglobine un rôle capital dans la respiration. Lorsque le sang artériel revient du poumon, il ne contient guère que de l'oxyhémoglobine, et sa couleur est d'un rouge éclatant. Puis, pendant le passage du sang à travers les capillaires des tissus et des organes, une fraction plus ou moins grande de l'oxyhémoglobine cède son oxygène et passe à l'état d'hémoglobine. Corrélativement le sang prend la couleur rouge foncé spéciale au sang veineux. Ce dernier, repassant ensuite par le poumon est remis en contact avec l'air atmosphérique dont l'oxygène se fixe sur l'hémoglobine pour la retransformer en oxyhémoglobine, et ce jeu alternatif de fixation et de mise en liberté d'oxygène constitue un *processus* physiologique indispensable à la vie des vertébrés.

C'est de 1840 à 1850 que, dans une série d'observations d'un caractère tout fortuit, les « cristaux du sang », c'est-à-dire l'oxyhémoglobine cristallisée, sont signalés d'abord par Hünefeld, Reichert, Kölliker, Leydig (2).

Puis, on apprit, grâce aux travaux de Funke, de Kunde et de Lehmann (3), à préparer méthodiquement cette substance. Ces observateurs, et surtout Lehmann, qui, le premier prépara l'oxyhémoglobine en grand, montrèrent que lorsqu'on détruit les globules par addition d'eau, la matière colorante passe en dissolution et peut être amenée ensuite à cristallisation. On s'aperçut bientôt que l'aptitude à la cristallisation, la forme cristalline, la solubilité comme aussi la composition des cristaux, sont variables d'une espèce animale à l'autre, et, d'autre part, que la destruction des globules avec dissolution de l'oxyhémoglobine peut être obtenue par des moyens très différents, ainsi qu'on l'a déjà indiqué plus haut. Aussi les procédés d'obtention de l'oxyhémoglobine — on dirait plus justement : des oxyhémoglobines — se sont-ils considérablement multipliés depuis cette époque.

Les dénominations d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine sont de Hoppe-Seyler (4). On dira plus loin, à propos de l'étude des gaz du sang, par quelle série de recherches le rôle et la signification précise de ces deux substances, au point de vue des échanges gazeux respiratoires, ont été peu à peu établis. — Ajoutons que des oxyhémoglobines ont été découvertes non seulement dans le sang de tous les vertébrés, mais que la même matière colorante se retrouve chez

(1) Synon. *Hématoglobuline, hématocristalline.*

(2) Hünefeld, *Chemismus in der thierischen Organisation.* Leipzig, 1840, p. 160. — Reichert, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1849, p. 197. — Kölliker, *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, t. I, p. 266, 1849. — Leydig, *ibid.*, t. I, p. 116, 1849.

(3) Funke, *Zeitschr. f. rat. Med.*, nouvelle suite, t. I, p. 172, 1851 ; t. II, p. 199 et 288, 1852. — Kunde, *ibid.*, t. II, p. 271, 1852. — Lehmann, *Sitzungsber. d. sächs. Ges. d. Wiss.*, 1852, p. 23.

(4) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.* Berlin, 1866-1871, p. 169.

quelques invertébrés. Rollet (1) a établi le premier ce fait, en préparant à l'aide du sang du ver de terre (*Lombricus terrestris*) et des larves de *Chiromus*, les cristaux caractéristiques d'hémine. Par voie spectroscopique, la présence de l'oxyhémoglobine a été démontrée également chez d'autres vers (*Arenicola piscatorum, hirudo, Eunice sanguinea, Nephelis, Glycera, Capitella, Phoronis, Polia*) (2).

L'oxyhémoglobine et l'hémoglobine appartiennent à la catégorie des *protéides* de Hoppe-Seyler, c'est-à-dire qu'elles peuvent être dédoublées en une matière albuminoïde d'une part, et une ou plusieurs autres substances d'autre part. Ajoutons cependant que, presque périodiquement, on voit reparaître une hypothèse déjà ancienne, et suivant laquelle l'oxyhémoglobine serait constituée par une matière albuminoïde imprégnée par une matière colorante. Cette opinion déjà défendue par Reichert a été reprise récemment par H. Struve (3) : en lavant avec de l'alcool ammoniacal des cristaux d'oxyhémoglobine durcis dans l'alcool, on constate, en effet, que l'alcool dissout une matière colorante ferrugineuse, tandis que les cristaux se décolorent peu à peu en conservant sensiblement leur forme. Mais ni Struve, ni Zinoffsky (4) n'ont pu faire recristalliser ces cristaux décolorés qui sont évidemment des pseudomorphoses constituées par la globuline résultant du dédoublement de l'oxyhémoglobine.

Modes de production et de préparation de l'oxyhémoglobine.

La production de l'oxyhémoglobine comprend deux opérations, à savoir : la destruction du globule avec dissolution de la matière colorante, et en second lieu, sa cristallisation. Il y a des espèces sanguines pour lesquelles, il suffit de provoquer la dissolution du globule dans le plasma : la cristallisation s'ensuit spontanément. Ainsi se comportent les sangs de cochon d'Inde, d'écureuil et de rat. Pour les sangs de chien, de cheval et de chat, la cristallisation doit être favorisée par addition d'alcool. Pour ceux de l'homme, du lapin et du mouton, la formation des cristaux est toujours très lente ; enfin, elle est très difficile pour les sangs de porc, de bœuf, de grenouille.

La dissolution de l'oxyhémoglobine peut être obtenue par addition d'eau, par congélation, puis fusion du sang (Rollet), par le passage de décharges électriques (Rollet), par chauffage du sang à 60° (M. Schultze), par addition de sels pulvérisés (Bursy), par addition d'éther ou passage de vapeurs d'éther (von Wittisch), ou de chloroforme (Böttcher), par addition de sels biliaires (Kühne) (5).

La cristallisation peut être favorisée, abstraction faite bien entendu de la nature du sang auquel on s'adresse, par des conditions très variables. La facile

(1) Rollet, *Wiener Acad. Sitzungsber.*, t. XLIV, octobre 1861.

(2) Krukenberg, *Vergl.-Physiol. Studien zu Tunis*, 3e partie, p. 79. Heidelberg, 1880.

(3) Struve, *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 146 et t. XIV, p. 116.

(4) Zinoffsky, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 17, 1886. — Voy. aussi : Stein, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 102, et Lachowicz et Nencki, *ibid.*, p. 187.

(5) Rollet, *Wiener Acad. Sitzungsber.*, t. XLVI, p. 75 et 92, 1852. — M. Schultze, *Arch. f. microscop. Anat.*, t. I, p. 1, 1865. — Bursy, *Kristallisation d. Blutes durch Salze.* Dorpat, 1863. — Von Wittisch, *Königsb. med. Jahrb.*, t. III, p. 332, 1863. — Kühne, *Centralblatt f. d. med. Wissensch.*, 1863, p. 833.

cristallisation du sang putréfié a été observée de très bonne heure et de divers côtés. Du sang de diverses espèces animales enfermé avec peu d'air dans des tubes scellés, puis maintenu à 35-40° pendant quelque temps, fournit par évaporation lente des cristaux très abondants; le sang de chien peut donner dans ces conditions des cristaux de 3 à 5 centimètres de longueur. Preyer a signalé le même fait pour le sang asphyxique, dont les globules sont en partie détruits. En enfermant du sang de chien dans un ballon rempli d'air calciné et maintenu pendant quatre à six semaines à la température de 30°, Pasteur (1) a obtenu une abondante cristallisation. Enfin, l'addition d'alcool favorise également la cristallisation, mais en modifiant souvent la solubilité du produit, si le contact est trop prolongé ou la proportion d'alcool trop forte.

Ces constatations ont conduit à divers modes de préparation. On se contentera de décrire ici le procédé classique de Hoppe-Seyler (2) avec les diverses modifications qu'il a subies. Un procédé un peu différent a été proposé par Preyer (3).

Du sang défibriné de chien ou de cheval est additionné d'environ 10 volumes d'une dissolution de sel marin à 1 ou 2 p. 100, puis, abandonné au repos dans un endroit frais. Au bout de deux à trois jours, les globules se sont déposés et le sérum sus-jacent est clair. Si le dépôt ne s'est effectué qu'incomplètement, on décante, autant qu'il est possible, la partie supérieure du liquide, on rajoute de l'eau salée et l'on abandonne de nouveau au repos. Finalement la purée de globules est introduite avec un peu d'eau dans un ballon spacieux, refroidie à zéro et additionnée d'un excès d'éther froid. On agite en mêlant les deux liquides avec précaution, puis, après avoir décanté l'éther, on filtre la liqueur rouge foncé à une température aussi voisine que possible de 0°, et, on l'additionne du quart de son volume d'alcool préalablement refroidi au-dessous de 0° (4). Le mélange, abandonné pendant plusieurs heures à une température de — 5° à — 10°, fournit une abondante cristallisation. On recueille alors la purée des cristaux, on la débarrasse des eaux mères par filtration, puis par expression, on la redissout dans peu d'eau à 20-30°. Cette dissolution, rapidement refroidie à 0°, est additionnée d'alcool comme précédemment et soumise à une nouvelle cristallisation. Par trois cristallisations successives, on peut obtenir un produit sensiblement pur. Avec le sang d'oiseau cependant, la nucléine des globules n'est éliminée qu'incomplètement. En outre, pendant la redissolution des cristaux à 20-30°, l'oxyhémoglobine s'altère en partie, et le produit de décomposition qui se forme, la méthémoglobine, augmente la solubilité de l'oxyhémoglobine et adhère avec ténacité aux cristaux qui prennent alors une couleur rouge clair moins belle (5).

Cette méthode, qui est la plus généralement employée, présente cependant

(1) Pasteur, *Comptes rendus*, t. XVI, p. 739, 1863.

(2) Hoppe-Seyler, *Traité d'analyse chimique appliquée à la physiologie*, etc., traduit par Schlagdenhauffen. Paris, 1877, p. 295. — Le même, *Physiolog. Chem.* Berlin, 1881, p. 375.

(3) Preyer, *Die Blutkrystalle.* Iéna, 1871. — Lambling, *Thèse*. Nancy, 1882, p. 7.

(4) Mayet a imaginé des appareils spéciaux permettant d'opérer plus commodément la séparation des globules et leur dissolution au contact de l'éther. Dans un nouveau procédé, proposé par le même auteur, l'éther est remplacé par la benzine. (*Comptes rendus*, t. CIX, p. 156.)

(5) Hoppe-Seyler, *Physiolog. Chem.* Berlin, 1881, p. 375.

quelques points faibles. La séparation des globules d'avec le sérum à l'aide des dissolutions salines se fait parfois avec une extrême lenteur, et souvent on n'obtient de bons résultats qu'en hâtant ce dépôt à l'aide d'une machine à force centrifuge. En outre, au moment de la dissolution de l'oxyhémoglobine par l'eau en présence de l'éther, les stromas persistent dans le liquide et obstruent les pores du filtre. La filtration de la dissolution d'oxyhémoglobine, malgré des changements de filtre très fréquents, est par suite très lente et ne se fait qu'avec des pertes considérables. De plus, une partie des stromas passent dans le filtrat et ne peuvent être éliminés que par plusieurs cristallisations.

Pour remédier à cet inconvénient, Zinoffsky (1) a proposé de dissoudre (ou plus exactement de gonfler) les stromas, en ajoutant de l'ammoniaque étendue (quelques centimètres cubes d'une dissolution normale décime) à la dissolution des globules à 35° et en neutralisant au bout de cinq minutes par une quantité calculée d'acide chlorhydrique très étendu. Mais Hüfner (2) a fait remarquer avec raison que, par l'emploi de ce réactif, on risque d'altérer l'oxyhémoglobine. Le même reproche s'adresse en partie à l'emploi de la baryte, du chlorhydrate de protamine (3) (du sperme de saumon), ou encore du sulfate acide de potassium à l'aide desquels on a essayé de provoquer la précipitation des stromas. Jaquet a du reste observé, sur du sang de poule que la baryte retarde considérablement la cristallisation, et qu'après addition d'un dixième d'alcool, l'oxyhémoglobine se précipite en grande partie à l'état amorphe. Finalement l'emploi d'une bonne machine à force centrifuge permet seul de remédier commodément à cette difficulté.

Le procédé de Hoppe-Seyler peut donc être modifié de la manière suivante, d'après les indications de Zinoffsky (4) et de Jaquet (5).

La séparation et le lavage préalable des globules à l'aide de la dissolution de sel marin peuvent être laissés de côté. Zinoffsky s'est assuré, en effet, qu'un mélange de un volume de sérum, trois volumes d'eau et un volume d'alcool se trouble à peine. On ne court donc pas de risque de précipiter des substances étrangères (matières albuminoïdes, etc...), au moment de la cristallisation de l'oxyhémoglobine.

D'autre part, Jaquet a montré qu'en soumettant pendant deux heures une dissolution de globules à l'action d'une bonne machine à force centrifuge (6), les stromas gagnent en grand nombre le fond du liquide, si bien que les couches supérieures peuvent être filtrées assez rapidement à travers un filtre double. Le liquide filtré ne contient plus qu'un petit nombre de stromas dont on le débar-

(1) Zinoffsky, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 16, 1885, et *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 131, 1885.

(2) Hüfner, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 11, 1887.

(3) Wooldridge, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1881, p. 387.

(4) Zinoffsky, *loc. cit.*

(5) Jaquet, *Dissert. inaug.* Bâle, 1889, et *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 289, 1889.

(6) On peut se servir, pour ces opérations, d'une machine à force centrifuge, actionnée par un moteur à eau d'une force de 1/4 — 1/3 de cheval, donnant 1.600 à 2.000 tours à la minute et pouvant recevoir dans 6 éprouvettes un total d'environ 600^{cc} de liquide. Une machine de ce type est suffisante pour la plupart des opérations qui se présentent dans un laboratoire de chimie physiologique.

rasse en le faisant repasser à la machine ou par le moyen des recristallisations ultérieures.

Enfin, Zinoffsky s'est assuré par des dosages comparatifs de fer dans ces cristaux et les eaux mères qui leur ont donné naissance, que deux recristallisations du premier produit suffisent pour la purification.

Sous bénéfice de ces observations, on peut adopter le procédé que voici : Dix litres de sang de cheval défibriné et filtré à travers un linge sont abandonnés pendant trois heures dans un endroit frais. Au bout de ce temps, les globules n'occupent plus d'ordinaire que le quart de la hauteur totale. La purée de globules, séparée par décantation du sérum sus-jacent, est traitée par trois fois son volume d'eau, portée à 35°, puis rapidement refroidie à 0°. On ajoute ensuite 30 à 40^{cc} d'éther et on mélange. La dissolution limpide obtenue est additionnée du quart de son volume d'alcool également refroidi à 0° et introduite dans un mélange réfrigérant de glace et de sel. Au bout de trois jours, les cristaux sont recueillis, lavés deux fois avec un mélange refroidi à 0° d'alcool (1 vol.) et d'eau (4 vol.), puis, redissous dans trois fois leur volume d'eau distillée à 35°. Cette dissolution est filtrée, refroidie, additionnée d'alcool froid comme précédemment, puis soumise à l'action du mélange réfrigérant. Le produit obtenu est traité comme il est dit plus haut pour une deuxième recristallisation. Finalement la purée cristalline obtenue est étendue sur des assiettes plates et desséchée à l'air à une température de 18 à 20° (1). Au bout de huit heures, la dessiccation est suffisante pour qu'on puisse conserver le produit sans décomposition.

Zinoffsky indique comme rendement pour dix litres de sang de cheval, 520 grammes. Le produit ainsi obtenu par cet auteur s'est dissous en donnant un liquide limpide qui ne présentait au spectroscope que les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine et qui ne précipitait pas par le sous-acétate de plomb, ce qui démontre qu'il ne s'était pas formé de méthémoglobine. De plus, il ne renfermait que des traces de chlore, c'est-à-dire qu'après calcination de 2 grammes environ du produit avec du carbonate de soude, la solution nitrique du résidu n'a donné avec le nitrate d'argent qu'un louche à peine sensible. Il fut impossible de constater la présence de métaux alcalins dans les cendres; 23 grammes du produit ne donnèrent, après incinération et traitement convenable des cendres, que des quantités presque impondérables d'acide phosphorique (0^{gr},002 à l'état de pyrophosphate de magnésium). La chaux et la magnésie ne purent être décelées qu'à l'état de traces plus faibles encore. Enfin, au microscope, les cristaux (encore humides), apparaissaient très nets, sans mélanges de substances étrangères. Les arêtes étaient droites et nettes et non pas dentelées et comme rongées, ainsi qu'il arrive d'ordinaire pour les cristaux mêlés de stromas globulaires.

Lorsqu'on dispose d'une machine à force centrifuge, on peut, si l'on n'opère pas sur des quantités de sang trop considérables, s'en servir pour hâter et rendre plus complète la séparation des globules et du sérum (2). Mais c'est surtout pour

(1) Le produit desséché à 40° se dissout difficilement et incomplètement dans l'eau.

(2) L'emploi de cette machine est nécessaire si l'on veut opérer sur du sang de chien. Si elle fait défaut, il faut avoir recours au procédé de Hoppe-Seyler et opérer la décantation à l'aide de la dissolution de sel marin.

l'élimination des stromas que l'emploi d'une telle machine est avantageux, car la dissolution des globules, après avoir passé par la machine, peut être facilement filtrée, si bien que la première cristallisation constitue déjà une purification très efficace. La séparation et le lavage des cristaux est également considérablement facilité. Jaquet a obtenu ainsi avec 2 litres et demi de sang de chien 119 grammes d'oxyhémoglobine.

Lorsque le sang de cheval fait défaut et que l'emploi de sang de chien, pour la préparation de grandes quantités d'oxyhémoglobine devient trop coûteux, on peut, comme l'a montré d'abord J. Otto (1), avoir recours au *sang de porc*. On opère la séparation des globules soit comme le fait Hoppe-Seyler à l'aide de la dissolution de sel marin, soit en soumettant le sang défibriné en nature à l'action d'une machine centrifuge.

La purée de globules, séparée du sérum, est dissoute dans de l'eau tiède (2) (300^{cc} environ pour les globules de 1 litre de sang), et cette dissolution est amenée à cristallisation à l'aide de l'alcool et du froid, comme il a été dit plus haut. Au bout de vingt-quatre heures, le liquide est transformé en une masse épaisse d'aiguilles cristallines très fines, d'une couleur rouge clair, et qui, à la température ordinaire tombent en déliquescence avec une extraordinaire rapidité. Il convient pour cette raison d'éviter tout excès d'eau dans la dissolution des globules et d'opérer la séparation et le lavage des cristaux dans une glacière. Le produit, après deux recristallisations, est desséché en couches minces sur l'acide sulfurique et toujours à basse température.

Plus tard, Hüfner (3) a montré que pour obtenir une élimination complète des stromas, il est nécessaire d'agiter à plusieurs reprises les cristaux avec les eaux de lavage; les stromas qui se déposent beaucoup plus lentement que les cristaux, peuvent être éliminés ainsi par décantation. Mais toutes ces opérations doivent être faites à basse température à cause de la grande solubilité des cristaux. Ainsi, Hüfner, qui s'est servi de la machine à force centrifuge pour essorer les cristaux, maintenait ceux-ci, pendant cette opération, dans un mélange réfrigérant.

Enfin, voici, comment Jaquet (4) opère avec le *sang de poule*. La grande difficulté de la préparation d'oxyhémoglobine provenant de globules à noyaux, tient à la ténacité avec laquelle la nucléine des noyaux adhère au produit. Si l'on traite par de l'éther, la dissolution des globules du sang de poule dans de l'eau à 35°, on obtient une gelée assez fluide, mais que l'on ne peut séparer ni par filtration, ni par l'emploi de la force centrifuge. Après précipitation par la baryte le liquide devient à la vérité filtrable, mais la cristallisation est considérablement ralentie. Un procédé plus avantageux est le suivant : Les globules séparés du sérum sont agités avec un égal volume d'eau, puis additionnés d'un tiers d'éther. Les hématies sont ainsi détruites, et le liquide prend la consistance d'une gelée assez liquide. On chauffe alors à 35° pendant quelque temps, de manière à déterminer

(1) J. Otto, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 57, 1882.

(2) J. Otto, qui a étudié ce procédé sous la direction de Hüfner, ne fait pas mention ici de l'addition d'éther recommandée plus tard par Zinoffsky. Cette addition serait sans doute avantageuse.

(3) Hüfner, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 113, 1887.

(4) Jaquet, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 292.

la formation de gros caillots de gelée, d'une couleur rouge foncé que l'on peut ensuite facilement séparer à l'aide de la force centrifuge. Le liquide limpide que l'on a décanté peut alors être aisément filtré. La préparation s'achève comme précédemment. La première cristallisation donne un *magma* épais de cristaux aiguillés très fins, très solubles; la seconde fournit un mélange de tables rhombiques et de prismes rhombiques qui se groupent en amas radiés. Trois recristallisations sont nécessaires pour obtenir un bon produit.

Jaquet a obtenu ainsi avec 2.080cc de sang, provenant de 77 poules, 22 grammes d'oxyhémoglobine (1).

Notons encore que, pour la préparation de l'oxyhémoglobine de sang d'*écureuil*, de *rat*, de *cochon d'Inde*, de *carpe*, de *perche*, de *barbeau*, il suffit de congeler le sang, d'ajouter à la masse son volume d'eau glacée et quelques centièmes d'éther, pour que la dissolution, maintenue à une température voisine de 0°, se transforme bientôt en une masse de cristaux.

Propriétés physiques et chimiques de l'oxyhémoglobine.

Les oxyhémoglobines se présentent sous la forme de masses d'un rouge vif et d'un éclat soyeux lorsqu'on agite dans leurs eaux mères les cristaux récemment précipités. Parfois, les cristaux sont macroscopiques, comme pour le chien, par exemple, mais le plus souvent, ils ne sont visibles qu'au microscope. Desséchés avec précaution, à la température ordinaire, ils donnent une poudre d'un rouge vif.

A cet état, les oxyhémoglobines fournissent à l'analyse les chiffres suivants. D'abord, desséchés à 115-118°, de préférence dans un courant d'hydrogène, elles perdent des quantités variables d'eau qui sont : Pour le sang de chien : 4 p. 100 d'après Otto, 10,7 p. 100 d'après Jaquet; pour le cheval, 4 p. 100; pour le porc, 5,9 p. 100; pour l'écureuil 9,4 p. 100; pour le cobaye, 7 p. 100; pour la poule, 9,3 p. 100; mais ces résultats ne peuvent être qu'approximatifs. L'analyse élémentaire donne les résultats que voici :

ORIGINE de l'oxyhémoglobine.	C	H	Az	S	Fe	O	P^2O^5	AUTEURS
Chien	53,85	7,32	16,17	0,39	0,43	21,84	—	Hoppe-Seyler.
Id.	54,57	7,22	16,38	0,568	0,336	20,93	—	Jaquet.
Cheval	54,87	6,97	17,31	0,650	0,470	19,73	—	Kossel.
Id.	51,15	6,76	17,94	0,390	0,335	23,43	—	Zinoffsky.
Bœuf	54,66	7,25	17,70	0,477	0,400	19,543	—	Hüfner.
Porc	54,17	7,38	16,23	0,660	0,430	21,360	—	Otto.
Id.	54,71	7,38	17,43	0,479	0,399	19,602	—	Hüfner.
Cobaye	54,12	7,36	16,78	0,580	0,480	20,680	—	Hoppe-Seyler.
Écureuil	54,09	7,39	16,09	0,400	0,590	21,440	—	id.
Oie	54,26	7,10	16,21	0,590	0,430	20,690	0,77	id.
Poule	52,47	7,19	16,45	0,857	0,335	22,500	0,197	Jaquet.

(1) Comme il est difficile de se procurer en une fois la quantité de sang nécessaire, on conserve les cristaux obtenus dans leur liquide de lavage (4 vol. d'eau et 1 vol. d'alcool) à 0°, jusqu'au moment où l'on peut opérer la recristallisation en masse.

Ce tableau montre que les diverses oxyhémoglobines présentent des différences de compositions assez sensibles pour que, malgré la discordance de certains chiffres, lorsqu'on passe d'un observateur à l'autre, on puisse affirmer la non identité de ces diverses matières colorantes. Cette conclusion est corroborée, comme on le verra plus loin, par des différences non moins considérables dans la forme cristalline, la solubilité et la proportion d'eau de cristallisation. Un élément important est le fer pour lequel on peut relever dans le tableau ci-dessus des discordances assez sensibles. On reviendra sur ce point quand il sera question de la quantité d'oxygène faiblement combiné retenue par les diverses hémoglobines. Enfin, pour ce qui est de l'acide phosphorique fourni par les sangs d'oie et de poule, on ne saurait dire si ce phosphore fait partie de la molécule ou s'il provient de la nucléine des noyaux.

Remarquons seulement que Jaquet, qui semble s'être servi d'une méthode de purification plus avantageuse que celle de Hoppe-Seyler, n'arrive plus pour le sang d'oie, qu'à une teneur en P^2O^5 de 0,197 p. 100.

Les oxyhémoglobines provenant des diverses espèces animales affectent des formes cristallines très différentes. Pourtant, malgré leur variété, ces cristaux appartiennent pour la plupart au système orthorhombique; la seule exception qu'on puisse citer avec certitude est présentée par les cristaux du sang d'écureuil qui rentrent dans le système hexagonal (1). Preyer (2), qui le premier a publié sur les cristaux du sang une monographie d'ensemble toujours citée, donne à ce sujet un tableau relatif au sang de quarante-sept vertébrés et dont on ne donnera ici qu'un extrait (3).

(1) Von Lang, *Wiener Acad. Sitzungsber.*, t. XLVI, 2e partie, p. 85, 1862.

(2) Preyer, *Die Blutkrystalle*. Iéna, 1871.

(3) Ce tableau se trouve reproduit en entier dans *Maly's Jahresb.*, t. I, p. 64, avec toutes les indications bibliographiques. — Voy. aussi *Dictionnaire de Wurtz*, 1er supplément, à l'article : *Hémoglobine*.

Formes cristallines et solubilité des principales variétés d'oxyhémoglobine.

ESPÈCE animale	FORME CRISTALLINE	SOLUBILITÉ dans l'eau froide	OBSERVATIONS
Homme . . .	Prismes orthorhombiques; en rectangles allongés et rhombes d'un angle de 54°6; prismes à 4 pans.	Très soluble.	Cristallise difficilement.
Singe (Cynocéphale) . .	Orthorhombiqnes; petites tables.	Très soluble.	Cristallise difficilement.
Écureuil. . .	Tables ou prismes hexagonaux, quelquefois cristaux rhombiques, souvent groupés en rosettes.	Très peu soluble.	Cristallise aisément.
Chat.	Prismes orthorhombiques à 4 pans.	Peu soluble.	Cristallise bien.
Lion.	Prismes orthorhombiques à 4 pans.	Peu soluble.	Cristallise facilement.
Chien	Prismes orthorhombiques à 4 pans basés ou à facettes pyramidées.	Peu soluble.	Cristallise facilement.
Cobaye . . .	Tétraèdres à angles de 60° environ. Système orthorhombique.	Très peu soluble.	Cristallise facilement.
Souris. . . .	Tables hexagonales; fines aiguilles.	Très soluble (Bojanowski). Très peu soluble (Lehmann).	Cristallise aisément.
Rat	Tétraèdres et octaèdres.	Très peu soluble.	Cristallise très facilement.
Cheval. . . .	Tables orthorhombiques et prismes fins.	Très soluble.	Cristallise facilement.
Lapin	Rectangles; rhombes allongés.	Extrêmement soluble.	Cristallise assez difficilement.
Mouton . . .	Prismes orthorhombiques.	Très soluble	Cristallise difficilement.
Bœuf	Prismes biseautés.	Très soluble.	Cristallise avec une extrême difficulté.
Porc.	Prismes en petites aiguilles.	Très soluble.	Cristallise assez difficilement.
Pigeon. . . .	Sphéroïdes.	Peu soluble.	Cristallise très difficilement.
Oie	Tables rhombiques ou hexagonales minces. .	Très soluble.	Cristallise très difficilement.
Grenouille. .	Prismes.	Très soluble.	Cristallise très difficilement.
Carpe. . . .	Écailles.	Très soluble.	Cristallise très facilement par addition d'eau.
Tanche . . .	Petites tables minces.	Très soluble.	Cristallise très facilement.
Lombric. . .	Aiguilles très ténues.	Très soluble.	Cristallise facilement.

Tous ces cristaux, qu'ils appartiennent à l'un ou à l'autre système, sont polychroïques et biréfringents. On voit qu'ils diffèrent entre eux au point de vue physique non seulement par leur forme cristalline, mais encore par leur solubilité.

Sont difficilement solubles et conséquemment cristallisent facilement les oxyhémoglobines d'écureuil, de cochon d'Inde et de rat; viennent ensuite les cristaux du sang de cheval et de chien, puis, enfin, ceux du sang de lapin, d'homme, de singe, de porc et de bœuf, les derniers étant très solubles et ne cristallisant par conséquent que très difficilement. — Citons encore une déter-

mination de solubilité faite par Bücheler (1) sur les cristaux du sang de cheval :

100^{cc} d'eau dissolvent, à 0°, 2^{gr},614 d'oxyhémoglobine.
— à 20°, 14 ,375 —

Les diverses oxyhémoglobines sont plus solubles dans les dissolutions très étendues de carbonates alcalins que l'eau pure et ces dissolutions semblent être plus stables. Le carbonate de potassium introduit jusqu'à refus dans ces dissolutions en précipite la matière colorante sans altération. L'eau salée dissout également l'oxyhémoglobine, bien que des dissolutions suffisamment concentrées de chlorure de sodium n'enlèvent pas de matière colorante aux globules. L'alcool, l'éther, le chroroforme, ne dissolvent pas l'oxyhémoglobine. Au contact de l'alcool absolu les cristaux se transforment, sans aucune décoloration, en une modification insoluble dans l'eau, la *parahémoglobine* (voyez plus loin).

Malgré les différences qu'on vient de signaler, les dissolutions des diverses oxyhémoglobines présentent les mêmes réactions spectrales, ce qui semble indiquer que les groupements atomiques dont dépendent ces réactions optiques, sont les mêmes dans ces diverses matières colorantes (2).

Toutes les oxyhémoglobines en dissolution pas trop concentrées (de 0,1 à 0,5 p. 100 environ), ou simplement les sangs correspondants convenablement

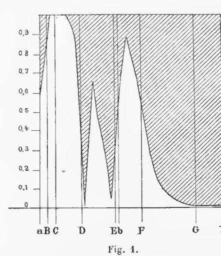


Fig. 1.

étendus d'eau, présentent un spectre caractéristique, décrit d'abord par Hoppe-Seyler (3) et ensuite par Stokes (4). Entre les lignes D et E de Fraunhofer apparaissent deux bandes caractéristiques. La plus voisine de D est plus étroite et a des contours plus nets que la seconde. En même temps l'extrémité violette du spectre est fortement obscurci jusqu'au voisinage de la ligne F. La figure 1,

(1) Bücheler, *Inaug.-Dissert.* Tübingen, 1883, p. 9.

(2) Von Noorden, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 9. — Hoppe-Seyler, *ibid.*, p. 480. — Jaquet, *Inaug.-Dissert.* Bâle, 1889, p. 23.

(3) Hoppe-Seyler, *Virchow's Arch.*, t. XXIII, p. 446, 1862, et t. XXIX, p. 233 et 597, 1864.

(4) Stokes, *Philos. Mag.*, 4e série, t. XXVIII, p. 391, 1864.

que nous empruntons à Rollet (1), montre mieux que toutes les descriptions, les variations que présente le spectre de l'oxyhémoglobine avec des concentrations croissantes ou, ce qui revient au même, avec des épaisseurs croissantes du liquide observé. On a porté en abscisses les distances relatives des lignes de Fraunhofer, en ordonnées les poids d'oxyhémoglobine p. 100. En déplaçant dans cette figure une ligne droite, parallèlement à *ah*, et de bas en haut, on a successivement tous les spectres que l'on obtient avec des dissolutions de concentration croissante observées toutes sous une épaisseur de 1 centimètre. Du reste l'image représentée par la figure en question peut être observée telle quelle au spectrocope, si la dissolution est introduite dans une auge prismatique, l'arête du prisme étant disposée normalement à la fente.

Cette figure montre que pour des concentrations très faibles (environ 0,003 p. 100), la première bande seule est visible. Puis, pour une concentration plus forte, apparaît la deuxième bande, en même temps que l'extrémité violette du spectre commence à s'obscurcir. Les deux bandes s'élargissent ensuite de plus en plus, mais la première beaucoup plus lentement que la seconde, puis les deux bandes se confondent en une bande unique bordée de rouge d'un côté et de vert de l'autre. Enfin, l'obscurité venant de la partie violette du spectre finit par rejoindre la bande unique, et le spectre se trouve réduit à la région du rouge.

L'observation purement qualitative ne peut donner qu'une idée approchée de la marche réelle de l'absorption (1). La spectrophotométrie (2) seule peut fournir ici des données précises. L'étude photométrique du spectre d'absorption du sang a été faite pour diverses espèces animales par Vierordt (3), à l'aide de son spectrophotomètre à plages juxtaposées. Lambling a repris cette étude avec le spectrophotomètre à franges de Trannin, appareil infiniment plus précis que celui de Vierordt, surtout quand il s'agit de photométrie comparée dans diverses régions spectrales (4).

Voici les résultats qu'il a obtenus avec un sang de cheval dilué au 1/100 et observé sous une épaisseur de 1 centimètre. La richesse en hémoglobine du liquide dilué était d'environ 1gr,2 à 1gr,3 p. 1000.

(1) Rollet, *Blut und Blutbewegung*, in *Hermann's Handbuch d. Physiol.*, t. IV, 1re partie, p. 48. Leipzig, 1880.

(2) Cette observation s'applique notamment à la figure 1. Il est clair que l'absorption ne commençant pas brusquement, lorsqu'on passe d'une région claire à une région sombre, c'est par une série de teintes de plus en plus sombres, et non par une ligne unique, qu'il eût fallu sur cette figure marquer ce passage. C'est ainsi qu'il ne faudrait pas croire que pour 0,6 p. 100 de matière colorante, il persiste entre les deux bandes, comme la figure semble l'indiquer, une région d'absorption nulle, et que pour 0,7 p. 100 les deux bandes se sont fondues en une bande uniformément obscure. L'examen de la figure 2 montre immédiatement, et sans qu'il soit nécessaire d'insister plus longuement, ce que la figure 1 a de trop schématique sous ce rapport.

(3) Voyez l'exposé de cette méthode dans une autre partie de l'Encyclopédie (*Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*, par Garnier et Schlagdenhauffen, p. 16 et 158) et dans : Lambling, *Arch. de physiologie*, 1888, p. 389.

(4) Vierordt, *Die Anwendung des Spectralapparates*, etc. Tübingen, 1873, p. 110, et *Die quantitive Spectralanalyse in ihrer Anwendung auf Physiologie*, etc. Tübingen, 1876, p. 55.

(5) Lambling, *Revue biologique du Nord de la France*, t. I, n° 5, 1889.

Absorption de la lumière par le sang de cheval dilué.

Régions spectrales désignées par leurs longueurs d'onde.	Intensités lumineuses restantes en centièmes de l'intensité primitive.
—	—
640-603	93
606-597	83
597-592	70
592-589	55
589-584	33
584-580	16
580-576	7
576-570	4 Première bande.
570-565	8
565-562	12
562-558	14
558-554	15
554-551	12
551-548	10
548-545	7
545-536	5 Deuxième bande.
536-533	6
533-530	9
530-524	12
524-522	15.
522-517	21
517-510	25

Au delà de la région *b*, l'absorption continue encore à décroître jusqu'au milieu de l'espace qui sépare les lignes E et F où il se produit vers $\lambda = 504$ un

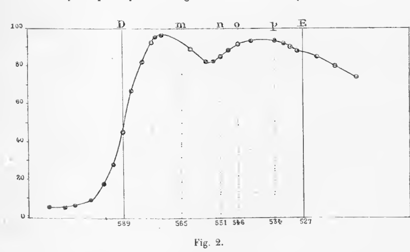


Fig. 2.

nouveau minimum d'absorption, puis la courbe remonte assez lentement jusque vers la ligne G où l'extinction devient sensiblement complète. D'ailleurs, les mensurations photométriques deviennent très difficiles dans ces régions.

Pourtant, avec l'aide de la photographie, d'Arsonval (1) a pu démontrer l'existence d'une bande d'absorption très large s'étendant de G jusqu'au delà de H_2 et allant de $\lambda = 430$ à $\lambda = 393$.

En examinant ces résultats, et surtout en construisant la courbe des absorptions lumineuses (*fig.* 2) (2), on comprend aisément pourquoi la première bande est à bords plus nets que la deuxième. On remarquera également que, dans la région de la première bande, l'absorption est un peu plus forte que dans celle de la seconde, qui d'ailleurs disparaît la première par la dilution. Vierordt était arrivé à une conclusion opposée dans son étude photométrique du sang des mammifères ; mais Lambling a montré que ce résultat tient à l'infériorité de l'appareil de Vierordt, vis-à-vis du spectrophotomètre à franges (3). Notons encore que les régions comprises entre les ordonnées *m n* et *o p* correspondent respectivement aux plages

D32E — D54E ($\lambda = 565 - 551$) et D63E — D84E ($\lambda = 545 - 534$),

pour lesquelles Hüfner et ses élèves et d'autres observateurs, ont déterminé les *rapports d'absorption* A'_0 et A_0 de l'oxyhémoglobine, nécessaires pour le dosage de cette substance par voie spectrophotométrique. On a donné ailleurs une liste des principaux résultats qui ont été obtenus (4), et l'on a montré

(1) A. d'Arsonval, *Arch. de physiol.*, t. XXII, p. 340. — Voy. aussi : Grabe, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1892.

(2) On a porté en abscisses les longueurs d'ondes et en ordonnées les intensités lumineuses restantes en centièmes de l'intensité lumineuse primitive.

(3) Lambling, *Revue biologique du Nord de la France*, t. I, n° 5, 1889. — Voyez aussi la note de la page 67.

(4) Voy. t. IX, *Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*, par Garnier et Schlagdenhauffen, p. 28 et 168. — Quelques indications complémentaires sont devenues nécessaires ici. En terminant la description des divers spectrophotomètres, ces auteurs font remarquer que la valeur des rapports d'absorption des diverses matières colorantes varie assez notablement, selon la nature de l'appareil employé. Le tableau suivant donnera une idée de l'étendue de ces variations pour les valeurs de A_0 et A'_0.

NATURE DE L'APPAREIL	ORIGINE de la matière colorante	A_0	A'_0	$\frac{A_0}{A'_0}$	OBSERVATEURS
Appareil de Hüfner, 1er modèle. . .	Chien.	0,001324	0,001000	1,324	Von Noorden.
— — . . .	Cheval.	0,001360	0,001031	1,325	Bücheler.
— — . . .	Rat.	0,001491	0,001105	1,349	Von Noorden
— — . . .	Cobaye.	0,001395	0,001027	1,357	—
— — . . .	Porc.	0,001345	0,001014	1,33	J. Otto.
— 2e modèle. . .	Chien.	0,001880	0,001403	1,339	—
Appareil de Vierordt.	—	0,001426	0,001049	1,359	Lambling.
—	—	0,001443	0,001076	1,341	J. Otto.
—	Cheval.	0,001448	0,001085	1,335	Lambling.

(Von Noorden, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 9. — Bücheler, *Dissert. inaug.* Tübingen, 1883. — J. Otto, *Zeitschr. f physiol. Chem.*, t. VII, p. 57; *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 12, 1885. — Lambling, *Thèse*. Nancy, 1882, p. 133). — MM. Garnier et Schlagdenhauffen font remarquer que la raison de ces variations, atteignant ainsi une grandeur théoriquement indépendante de l'appareil employé, nous échappe encore totalement. J'ai signalé, depuis

comment ces recherches photométriques ont permis d'établir l'identité, au point de vue optique, des dissolutions d'oxyhémoglobine pure et des dissolutions de sang provenant de la même espèce animale.

On sait, en effet, que le quotient des coefficients d'extinction que présentent les dissolutions d'une matière colorante dans deux régions spectrales est constant et égal à l'inverse du quotient des rapports d'absorption relatifs à ces mêmes régions.

Si A_0 et A'_0 désignent les rapports d'absorption de l'oxyhémoglobine dans deux

cette époque, quelques-unes des causes auxquelles on doit rapporter les écarts observés (Lambling, *Sur les variations du rapport d'absorption des matières colorantes avec la nature de l'appareil photométrique*, in *Revue biologique du Nord de la France*, t. I, n° 6, 1889).

On remarquera que, malgré ces variations, le rapport $\frac{A_0}{A'_0}$ est resté sensiblement constant lorsqu'on passe d'un appareil à l'autre. Cela tient à ce fait que les mensurations dans les diverses régions spectrales sont également affectées par les différences existant entre les appareils photométriques des trois instruments précités, qui tous trois sont des appareils à plages juxtaposés. Il n'en est plus de même lorsqu'on passe aux appareils à plages superposées et à franges, fondés sur un principe tout à fait différent. C'est ainsi qu'avec le spectrophotomètre de Trannin, j'ai trouvé pour les sangs de cheval, de bœuf, de mouton, de porc et de chien des valeurs du quotient $\frac{A_0}{A'_0}$ allant de 1,58 à 1,61. Cette différence tient principalement à ce fait que dans les appareils à franges l'observation peut porter sur des plages spectrales beaucoup plus étroites que celles qu'impose en général à l'observateur la nature même des appareils à faisceaux juxtaposés. Ainsi, la région spectrale D 32 E — D 54 E ($\lambda = 565 - 551$) relative à A_0, et comprise dans la figure 2 de la page 33 entre les ordonnées m et n, paraît à l'œil d'un éclat uniforme, lorsqu'on l'examine au spectroscope de Hüfner, et cependant la figure précitée montre qu'il n'en est rien. C'est que l'œil fait, à l'insu de l'observateur, une sorte de moyenne entre les intensités lumineuses qui se succèdent de m à n. Il résulte de là pour les coefficients d'extinction ε_0 une valeur trop forte. Au contraire, dans l'appareil à frange, on saisit nettement, grâce à la précision avec laquelle l'œil localise le phénomène de la disparition des franges, le minimum que la courbe indique au milieu de la région mn. C'est sur la région très étroite et très précise de ce minimum, c'est-à-dire là où les franges disparaissaient en premier lieu et non pas sur l'ensemble de toute la plage, que portent les mensurations avec l'appareil de Trannin. Il en résulte nécessairement pour ε_0 des valeurs plus faibles. On remarquera, au contraire, que dans la région de la deuxième bande (D 63 E — D 84 E ; $\lambda = 545 - 534$) comprise sur la figure entre o et p, l'absorption est à peu près uniforme. L'appareil à faisceaux juxtaposés de Hüfner et l'appareil à franges de Trannin devaient donc fournir là des valeurs de ε'_0 à peu près identiques. Conséquemment, le quotient $\frac{\varepsilon'_0}{\varepsilon_0} = \frac{A_0}{A'_0}$ devait être plus faible pour le premier appareil que pour le second.

Le même raisonnement s'applique à des appareils qui, tout en étant à faisceaux juxtaposés, seraient munis de prismes à pouvoirs dispersifs beaucoup plus considérables que celui des prismes habituellement employés dans les appareils de Hüfner ou de Vierordt. C'est là sans doute ce qui arrive pour l'appareil de Dupré, dont s'est servi Cherbuliez. Cet auteur a déterminé les valeurs de A_0 et A'_0 pour les plages $\lambda = 553 - 558$ et $\lambda = 536 - 541$. La première de ces plages, bien plus étroite que celle qu'imposait à Hüfner le moindre pouvoir dispersif de son prisme, serre de très près le minimum que marque notre courbe entre m et n. Tout le raisonnement qui précède s'applique donc encore, et l'on pouvait prévoir une valeur plus forte pour le quotient $\frac{A_0}{A'_0}$. C'est ce qui a lieu effectivement : Cherbuliez a trouvé pour ce quotient 1,537 (valeurs extrêmes 1,577 — 1,490) avec l'oxyhémoglobine de cheval. (Lambling, *Étude photométrique du spectre d'absorption du sang*, etc., in *Revue biologique du Nord de la France*, t. I, n° 5, 1889. — Cherbuliez, *Thèse de la Faculté de Médecine de Paris*, 1890, p. 73).

régions spectrales, ε_0 et ε'_0, les coefficents d'extinction d'une dissolution quelconque de la même subtance, dans la même région, il vient donc :

$$\frac{\varepsilon'_0}{\varepsilon_0} = \frac{A_0}{A'_0}.$$

Or, l'observation montre que ce quotient est sensiblement le même pour les dissolutions d'oxyhémoglobine et pour des dissolutions de sang provenant de la même espèce animale, résultat qui démontre ce premier fait, à savoir que le spectre du sang tel que nous le connaissons n'est dû qu'à une *seule* substance qui est l'oxyhémoglobine. En second lieu, bien que les valeurs de A_0 et de A'_0 varient d'une espèce animale à l'autre, le quotient reste sensiblement constant ainsi qu'il ressort du tableau que voici (1) :

ESPÈCE ANIMALE	$\frac{A_0}{A'_0}$ Sang dilué	$\frac{A_0}{A'_0}$ Dissolution d'oxyhémoglobine
Chien	1,330	1,324
Cheval	1,338	1,325
Rat	1,337	1,349
Cobaye	1,359	1,357
Porc	1,327	1,330
Hibou	1,311	—
Chat	1,326	—
Homme	1,320	—
Moyennes	1,331	1,337

Notons enfin que, d'après S. Torup, l'addition d'un peu de carbonate de sodium à la dissolution aqueuse de l'oxyhémoglobine déplace légèrement les bandes d'absorption. (*Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 120.)

Il devient par suite infiniment probable que le groupement atomique qui détermine les phénomènes de couleur est identique dans les diverses oxyhémoglobines malgré les différences de composition, de solubilité, etc..., signalées plus haut (1).

Propriétés chimiques. — L'oxyhémoglobine bien desséchée peut être chauffée sans décomposition jusqu'à 110-115°. A 160° ou un peu au delà, elle se décompose en dégageant une odeur de corne brûlée et laisse après calcination complète un résidu d'oxyde ferrique.

L'oxyhémoglobine est une substance très altérable. Sa dissolution aqueuse est coagulée à 70-80° avec production d'hématine. Abandonnée à l'air à la température ordinaire, cette dissolution présente très rapidement les réactions de la

(1) Voy. la note (1) de la page 34.

(2) Lambling a trouvé pour quelques vertébrés inférieurs (*grenouille, cyprin doré, anguille*) et chez un invertébré (*lombric*), un quotient notablement plus faible (Lambling, *Revue biologique du Nord de la France*, t. I, n° 5, 1889).

méthémoglobine. Les alcalis caustiques qui, en solution très étendue, la dissolvent très facilement, l'altèrent rapidement à un plus fort degré de concentration. De la même manière l'alcool fort qui la précipite de ses dissolutions aqueuses, sans la décomposer d'abord, l'altère ensuite très rapidement.

La plupart des acides minéraux, même très étendus, précipitent l'oxyhémoglobine en la décomposant.

L'acide acétique très concentré se comporte de même, mais l'acide acétique moins concentré, l'acide oxalique, l'acide tartrique et l'acide phosphorique la décomposent sans précipitation. Elle n'est précipitée ni par l'acétate, ni par le sous-acétate de plomb (1), tandis que la plupart des autres sels à métaux lourds — et principalement ceux qui se décomposent facilement en acide libre et en sel basique — la précipitent avec décomposition.

Le nitrate d'argent ne produit pas immédiatement un précipité avec les dissolutions d'oxyhémoglobine, mais seulement après que la matière colorante a été décomposée.

L'oxyhémoglobine a les propriétés d'un acide faible ; du moins, elle se comporte ainsi, d'après Preyer (2), vis-à-vis du papier de tournesol. Schmidt (3) et Rollet (4) rapportent que dans l'électrolyse du sang, elle se dépose inaltérée au pôle positif et à l'état cristallisé ! Enfin, Preyer et Hoppe-Seyler ont montré que le mélange d'hoxyhémoglobine et de carbonate de sodium en dissolution dégage de l'acide carbonique lorsqu'on le soumet à l'action du vide.

L'oxyhémoglobine (ou l'hémoglobine) ajoutée à un mélange d'essence de térébenthine ozonisée et de teinture de gaïac produit une coloration bleue. On admet qu'elle se comporte ici comme *ozonophore*, c'est-à-dire qu'elle transporte l'ozone de l'essence de térébenthine sur la résine de gaïac (Schœnbein, Almen, His). Mais d'après Kowalewsky (5), il s'agirait ici, non point d'ozone, mais d'un produit d'oxydation de l'essence de térébenthine. D'après Pflüger, l'oxyhémoglobine pourrait agir aussi comme producteur d'ozone (*Ozonerreger*), c'est-à-dire qu'elle aurait la propriété de transformer l'oxygène de l'air en ozone. Si on laisse, en effet, sécher une goutte d'une solution de gaïac sur du papier, et qu'on ajoute du sang dilué (de cinq à dix fois), il se produit une tache bleue. L'expérience réussit également, en dehors du contact de l'air, avec du sang saturé d'oxyde de carbone.

Les réducteurs en solution neutre ou légèrement alcaline (sulfure d'ammonium, solution alcaline de tartrate stanneux ou ferreux) (6) ou encore la limaille de fer (7), le fer réduit (8), la poudre de zinc transforment l'oxyhémoglobine en hémoglobine. La même réduction se produit sous l'action de la putréfaction à

(1) D'après Bertin-Sans, l'oxyhémoglobine serait précipitée par le sous-acétate de plomb, et cette réaction ne saurait servir, comme l'indique Hoppe-Seyler, à la séparation de la méthémoglobine et de l'oxyhémoglobine. (Bertin-Sans, *Thèse*, Montpellier, 1888, p. 108.)

(2) Preyer, *Pflüger's Arch.*, I. I, p. 405.

(3) A. Schmidt, *Hämatolog. Studien.* Dorpat, 1865, p. 117.

(4) Rollet, *Wiener Acad. Sitzungsber.*, t. LII, 2ᵉ partie, p. 246, 1845.

(5) Kowalewsky, *Centralblat f. d. med. Wissensch.*, 188), p. 113.

(6) Stokes, *Phil. Mag.*, 4ᵉ série, I. XXVIII, p. 391.

(7) Rollet, *Wien. Akad. Sitzungsber.*, math.-naturwiss. Classe, t. LII, 2ᵉ partie, p. 240, 1865.

(8) Ludwig et Schmidt, *Sitzungsber. d. sächs. Ges. d. Wiss.*, 1868, p. 12.

l'abri de l'air, ou bien lorsqu'on soumet les dissolutions d'oxyhémoglobine à l'action du vide ou d'un courant de gaz inerte, comme l'hydrogène. Les cristaux humides, soumis à l'action du vide dégagent également de l'oxygène, mais en moindre quantité que pour les dissolutions de la matière colorante.

Un grand nombre d'observateurs ont essayé de déterminer la quantité d'oxygène que dégage 1 gramme d'oxyhémoglobine pour se transformer en hémoglobine ou, ce qui revient au même, la quantité d'oxygène qu'absorbe 1 gramme d'hémoglobine pour reproduire l'oxyhémoglobine (1). Ces déterminations ont été faites soit par voie absorptiométrique, c'est-à-dire en agitant des dissolutions titrées d'hémoglobine avec un grand excès d'oxygène ou d'air atmosphérique et en mesurant la quantité d'oxygène disparu, soit par décomposition de l'oxyhémoglobine en hémoglobine et en oxygène, c'est-à-dire en mesurant le volume d'oxygène dégagé par une dissolution d'oxyhémoglobine saturée d'oxygène par agitation à l'air et soumise ensuite à l'action du vide de la pompe à mercure.

Dans quelques expériences, la dissolution, saturée d'oxygène atmosphérique, n'était soumise à l'action du vide qu'après agitation avec l'oxyde de carbone On tenait compte bien entendu, à l'aide d'un coefficient correcteur, de la quantité d'oxygène dissous physiquement dans le liquide.

Origine de l'oxyhémoglobine.	Volume d'oxygène fixé par 100gr de mat. color.	Observateurs.
Chien.	168cc	Hoppe-Seyler (2).
—	155	Dybkowski (3).
—	162	Preyer (4).
—	163	Worm-Müller (5).
—	158	Hüfner (6).
Cheval	172	Hüfner (7).
Porc	168	Otto (8).

Il est intéressant de rapprocher ces résultats des chiffres que l'on obtient en calculant d'après les considérations théoriques que voici la grandeur cherchée. Si l'on admet qu'à un atome de fer dans l'hémoglobine correspond un atome d'oxygène, le poids d'oxygène p, qui fixent 100 grammes d'une hémoglobine contenant π p. 100 de fer, sera :

$$p = \pi \times \frac{16}{56} = \pi \times 0{,}2857,$$

et si l'on adopte, par exemple, pour l'hémoglobine de chien, le chiffre de 0,43 p. 100 de fer donné par Hoppe-Seyler, il vient :

$$p = 0^{gr},12285 \text{ ou } 85^{cc},9 \text{ à } 0^{\circ} \text{ et à } 760.$$

(1) Le poids moléculaire de l'hémoglobine étant énorme par rapport à celui de l'oxygène, on peut confondre sans erreur sensible le poids de l'oxyhémoglobine avec celui de l'hémoglobine.

(2) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.* Tübingen, 1867-1869, p. 19.

(3) Dybkowski, *ibid.*, p. 117.

(4) Preyer, *De Hæmoglobino observationes*, etc. Bonn, 1866.

(5) Worm-Müller, *Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wiss.*, 1870, p. 351.

(6) Hüfner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 329.

(7) Hüfner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 359.

(8) Otto, *ibid.*, t. VII, p. 64.

Ce chiffre est notablement inférieur à ceux qu'ont fournis les déterminations faites par les méthodes les plus précises, et qui sont incontestablement celles de Hüfner. Si donc, on ne veut pas admettre de rapport compliqué entre l'oxygène et l'hémoglobine, on peut supposer qu'à un atome de fer correspondent deux atomes d'oxygène, ce qui donne par un calcul analogue au précédent, $171^{cc},8$ d'oxygène pour 100 grammes d'hémoglobine ou $1^{cc},71$ par gramme de matière colorante.

Ce résultat concorde d'une manière assez heureuse avec quelques-uns des chiffres réunis dans le tableau qui précède, et notamment avec ceux de Hüfner. Il vient, en effet :

	Fer.	Volume d'oxygène fixé par 100^{gr} d'hémoglobine.	
		Calculé.	Trouvé.
Hémoglobine de chien.	0,43 p. 100	171^{cc}	158^{cc}
— de cheval	0,47 —	184	172

Néanmoins, il ne faudrait pas se dissimuler combien ces déterminations sont encore incertaines. Ainsi, on constate que, toutes choses égales d'ailleurs, le volume d'oxygène fixé varie avec la richesse de la dissolution en matière colorante.

Il faut remarquer, en outre, que les chiffres cités dans le tableau de la page 38, sont des moyennes qui masquent en réalité des oscillations expérimentales considérables. Ainsi, dans les expériences de Hüfner, conduites cependant d'après des méthodes très rigoureuses, les chiffres extrêmes ont présenté entre eux pour l'oxyhémoglobine de chien, un écart de 16 p. 100, et pour l'oxyhémoglobine de cheval, de 34 p. 100 (maximum : 221^{cc}; minimum : 145^{cc}).

Pourtant, comme il arrive dans la plupart des déterminations qu'on vient de citer, que la moyenne des résultats se rapproche toujours, malgré ces discordances, du chiffre théorique calculé d'après la teneur en fer, on pourrait considérer ce chiffre calculé comme suffisamment vérifié par l'expérience et l'adopter comme résultat exact. Malheureusement de ce côté-là aussi, on constate des oscillations considérables entre les résultats obtenus.

Par de récentes déterminations faites sous la direction de Bunge et portant sur des oxyhémoglobines que l'on a toutes raisons de considérer comme les plus pures qui aient été préparées jusqu'à présent, Zinoffsky et Jaquet ont trouvé :

Pour l'hémoglobine de cheval (1)	0,335 p. 100 de fer.
— de chien (2).	0,336 — —

En rapprochant ces résultats de ceux que fournissent les déterminations de soufre faites sur les mêmes échantillons et qui sont :

Pour l'hémoglobine de cheval	0,3899 p. 100
— de chien.	0,568

(1) Moyenne de sept déterminations portant sur deux échantillons, les chiffres extrêmes étant 0,330 et 0,338.

(2) Moyenne de trois déterminations portant sur un échantillon, les chiffres extrêmes étant 0,337 et 0,334.

on trouve par un calcul très simple (1) que, pour un atome de fer l'hémoglobine de cheval contient 2 atomes (exactement 2,03), et celle du chien 3 atomes (exactement 2,96) de soufre. Le rapport est beaucoup moins simple si l'on adopte les anciennes données analytiques de Schmidt, Kossel, Bücheler.

Pour un atome de fer, il vient alors, pour l'oxyhémoglobine de chien, 1,60 à 2,68 atomes, et pour celles de cheval 2,42 à 2,60 atomes de soufre.

Les chiffres donnés par Zinoffsky et Jaquet doivent donc être adoptés de préférence jusqu'à plus ample informé, mais le calcul indiqué plus haut donne alors, pour 100 grammes d'hémoglobine, 133^{cc} d'oxygène faiblement combiné, chiffre qui s'éloigne notablement des moyennes fournies par l'expérience.

De nouvelles déterminations sont donc nécessaires, tout à la fois en ce qui concerne le fer, l'oxygène faiblement combiné et le soufre (2). Mais il conviendra, dans ces nouvelles déterminations, de tenir compte des récentes observations de Ch. Bohr, qui, dans une série de recherches, s'est efforcé de démontrer que l'on peut obtenir, en partant du sang de chien, pour le moins quatre variétés d'oxyhémoglobine, dont les bandes d'absorption occupent la même position dans le spectre, mais qui diffèrent par la teneur en fer, la quantité d'oxygène faiblement combiné, le poids moléculaire, la marche de la dissociation en oxygène et en hémoglobine sous l'action du vide, et enfin le rapport d'absorption mesuré au spectrophotomètre.

Le sang de cheval fournirait également plusieurs oxyhémoglobines. On donnera plus loin quelques indications sur ces variétés d'oxyhémoglobine ; notons seulement ici, en ce qui concerne le dosage du fer et de l'oxygène faiblement combiné, que les divergences que l'on observe entre les résultats d'observateurs habiles et soigneux et les oscillations considérables de ces résultats chez le même observateur, tiennent probablement, suivant Ch. Bohr, à des variations dans la nature de la matière colorante que le hasard des préparations a mis entre les mains des expérimentateurs.

La quantité de chaleur dégagée par la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine est, d'après Berthelot, de 14^{cal},77 pour $O^2 = 32$ (*Comptes rendus*, 1889).

Transformations et dédoublements de l'oxyhémoglobine. — *L'oxyde de carbone* déplace facilement l'oxygène faiblement combiné à l'hémoglobine et transforme la matière colorante en une combinaison nouvelle, facilement cristallisable, l'*hémoglobine oxycarbonée*. Le *gaz carbonique* se combine également, d'après Torup, à l'oxyhémoglobine, mais avec des particularités qui seront exposées plus loin. Le *bioxyde d'azote* déplace de même l'oxygène de l'oxyhémoglobine ou l'oxyde de carbone de l'hémoglobine oxycarbonée pour former une *hémoglobine oxyazotique*. *L'acétylène*, l'*acide cyanhydrique* agissent de même sur l'oxyhémoglobine et donnent naissance à une combinaison instable. Un

(1) Il suffit de poser la proportion que voici :

$$\frac{0,3899}{0,335} = \frac{x.\ 32}{56};\ x = 0,203.$$

(2) Pour ce qui regarde les difficultés et les incertitudes de la détermination du soufre dans les matières albuminoides, d'après les procédés habituels, je ne puis que renvoyer le lecteur à ce que j'ai dit précédemment à propos de l'étude des matières albuminoïdes. (T. I, livre II, p. 70)

grand nombre d'agents transforment l'oxyhémoglobine en *méthémoglobine*. Enfin, sous l'action de l'hydrogène sulfuré, l'oxyhémoglobine fournit une matière colorante voisine de la méthémoglobine, la *thiométhémoglobine*. — Le protoxyde d'azote est tout à fait indifférent; il agit à la manière de l'hydrogène, c'est-à-dire qu'il provoque une simple dissociation de l'oxyhémoglobine en hémoglobine et en oxygène.

L'oxyhémoglobine subit en dissolution sous l'influence de la chaleur, ou bien à froid, en présence des acides ou des alcalis, un dédoublement profond. Il se sépare d'une part en une matière colorante contenant tout le fer, l'*hématine*, et d'autre part une *matière albuminoïde* qui appartient au groupe des globulines et que l'acide ou l'alcali employé transforme rapidement en acidalbumine ou en alcali-albumine. Si la réaction est faite de manière à provoquer la coagulation de cette matière albuminoïde, celle-ci se dépose, fortement colorée en brun par l'hématine. En réalité, le dédoublement est moins simple (1), en ce sens qu'il y a en même temps absorption d'oxygène (si la réaction se passe au contact de l'air), fixation d'eau et de production d'acides gras. En tenant compte de cette absorption d'oxygène qui est d'environ 1 p. 100 du poids de l'oxyhémoglobine, et, d'autre part, de la présence constante dans le sang des corps de la série xanthique et urique ainsi que de l'urée, A. Gautier propose de formuler comme il suit l'équation du dédoublement :

$$\underbrace{C^{544}H^{825}Az^{147}O^{147}S^{2}Fe}_{\text{Oxyhémoglobine.}} + 24H^{2}O + 5O = 2\underbrace{C^{250}H^{409}Az^{67}O^{83}S}_{\text{Albumine.}} + \underbrace{C^{34}H^{34}Az^{4}FeO^{5}}_{\text{Hématine.}} +$$

$$2\underbrace{COAz^{2}H^{4}}_{\text{Urée.}} + \underbrace{C^{5}H^{5}Az^{5}O^{2}}_{\text{Sarcine.}} + \underbrace{C^{2}H^{4}O^{2}}_{\text{Ac. acétique.}} + \underbrace{CH^{2}O^{2}}_{\text{Ac. formique.}} \quad (2).$$

Les diverses oxyhémoglobines paraissent opposer une résistance variable à l'action des agents qui provoquent ce dédoublement. F. Krüger a nettement établi ce fait pour les oxyhémoglobines de chien et de cheval, mises en présence de la potasse.

Tous les produits de transformation ou de dédoublement de l'oxyhémoglobine que l'on vient d'énumérer seront décrits plus loin.

Bertin-Sans et Moitessier ont réussi à réaliser la synthèse de l'oxyhémoglobine en partant des produits de décomposition de ce pigment. De l'oxyhémoglobine cristallisée est dédoublée en hématine et en matière albuminoïde à l'aide d'une solution alcoolique chaude d'acide tartrique. Ce liquide, additionné avec précaution d'éther à 65°, fournit un précipité floconneux qui, lavé et redissous dans l'eau, donne une liqueur présentant les réactions des matières albuminoïdes et sans aucune action sur le spectre. On extrait d'autre part l'hématine et on la met en dissolution dans très peu d'alcool acidifié par l'acide tartrique. Le mélange de ces deux liqueurs, étendu d'eau, puis lentement neu-

(1) Max Lebensbaum, *Monatsh. f. Chem.*, t. VIII, p. 165.

(2) Le groupement $C^5H^5Az^5O^2$ ne représente que 1,3 p. 100 de la molécule initiale. Il est hypothétique et ses éléments pourraient être groupés autrement. — Dans le second membre de cette équation, A. Gautier a remplacé 2S par 2O pour ne pas compliquer (A. Gautier, *Cours de Chimie*, t. III, p. 395, Paris, 1892).

tralisé par de la soude à 1 p. 100, donne le spectre de la méthémoglobine acide. Si l'on alcalinise la dissolution, on voit apparaître le spectre plus caractéristique de la méthémoglobine alcaline. Enfin, par l'addition de sulfure d'ammonium, on produit le spectre de l'oxyhémoglobine, puis celui de l'hémoglobine réduite. En faisant alors barboter un peu d'air dans le liquide, on voit la bande de Stokes se dédoubler pour redonner les bandes de l'oxyhémoglobine (1).

Poids moléculaire de l'oxyhémoglobine. — D'après les analyses de Zinoffsky et de Jaquet, que nous considérerons provisoirement comme les plus exactes, l'oxyhémoglobine de cheval contient pour 1 atome de fer, 2 atomes de soufre, et celle du chien pour 1 atome de fer 3 atomes de soufre, et des résultats d'analyse de ces auteurs, on peut déduire comme formule minima pour l'oxyhémoglobine du cheval :

$$C^{712}H^{1130}Az^{214}S^{2}FeO^{245} = 16770.$$

et pour celle du chien :

$$C^{755}H^{1203}Az^{195}S^{3}FeO^{218} = 16669.$$

D'autre part, Hüfner (2) a essayé d'abord de déduire le poids moléculaire des oxyhémoglobines de la quantité d'oxygène fixée par l'unité du poids de la matière colorante en admettant, comme on l'a déjà dit plus haut, que l'oxygène s'unit à l'hémoglobine molécule à molécule. Mais comme le déplacement de l'oxygène faiblement combiné, à l'aide du vide et de l'oxyde de carbone, n'est que rarement et difficilement complet, Hüfner eut recours plus tard, avec ses élèves Marchall (3), Külz (4), Bücheler (5), à une méthode un peu différente qui consistait à mesurer la quantité d'oxyde de carbone fixée par l'unité de poids d'hémoglobine en déplaçant ce gaz à l'aide du bioxyde d'azote. Les résultats obtenus par ce procédé sont plus constants. On a trouvé ainsi que 1 gramme d'hémoglobine de cheval peut fixer 1cc,39 à 0° et à 1m de pression, c'est-à-dire 2,288928 milligrammes d'oxyde de carbone. Si l'on admet comme précédemment que l'hémoglobine et l'oxyde de carbone, s'unissant molécule à molécule, il vient, 28 étant le poids de la molécule de l'oxyde de carbone :

$$\frac{1000}{2,288928} = \frac{x}{28};\ x = 12232.$$

Le poids moléculaire de la combinaison oxycarbonée est donc de 12.232; celle de la combinaison oxygénée devient par suite 12.220, ce qui conduit à la formule empirique :

$$C^{553}H^{874}Az^{154}S^{2}FeO^{114} = 11610.$$

résultat qui diffère assez notablement de celui de Zinoffsky.

(1) Bertin-Sans et Moitessier, *Comptes rendus*, 11 avril 1892. — *Soc. chimique de Paris*, 5 mai 1893. — On voit que Bertin-Sans et Moitessier admettent que la réduction de la méthémoglobine fait d'abord apparaître le spectre de l'oxyhémoglobine, puis celui de l'hémoglobine (voy. p. 67).

(2) Hüfner, *Journ. f. prakt. Chemie;* nouvelle suite, t. XXII, p. 385, 1880.

(3) Marshall, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 81, 1883.

(4) Kulz, *ibid.*, t. VII, p. 384.

(5) Bücheler, *Dissert. inaug.* Tübingen, 1883, p. 29.

Pour les oxyhémoglobines de chien et de porc, le même procédé donne respectivement :

Chien.	14159
Porc	13545

On a suffisamment insisté plus haut sur les incertitudes que présentent encore les déterminations du fer et de l'oxygène faiblement combiné, et il est inutile d'appuyer ici sur le caractère d'approximation que présentent ces résultats. Ils suffisent néanmoins pour montrer à quel ordre de grandeur appartiennent ces poids moléculaires, et pour mettre en lumière le degré de complication de ces molécules.

Existe-t-il plusieurs variétés d'oxyhémoglobine dans le sang d'une même espèce animale ? — On a vu plus haut que cette question a été soulevée récemment par Chr. Bohr (1).

Ce savant insiste d'abord sur les divergences considérables que l'on note entre les résultats obtenus pour le dosage du fer par les divers observateurs qui ont étudiés les oxyhémoglobines de chien et de cheval. Zinoffsky et Jaquet, qui paraissent avoir opéré sur les produits les plus purs, sont arrivés pour le fer à des chiffres notablement inférieurs à ceux de Schmidt, de Hoppe-Seyler, de Kossel, etc., et, cependant, si ces différences tenaient à la présence d'impuretés (nécessairement exemptes de fer), des recristallisations plus nombreuses et faites dans de meilleures conditions auraient eu pour effet de hausser la proportion de fer. D'autre part, lorsqu'on se reporte au détail des expériences de Preyer, Worm-Müller, etc. (Voy. p. 38 et 39), on est frappé de ce fait qu'au milieu de déterminations assez concordantes, on en rencontre toujours plusieurs présentant avec les autres des écarts qui ne sont nullement en rapport avec le degré de précision de la méthode employée.

A ces raisons toutes critiques, Bohr vient d'ajouter les preuves expérimentales suivantes. Une série d'échantillons d'oxyhémoglobine cristallisée, provenant de divers sangs de chien pris au hasard, et purifiés par une seule cristallisation et par des lavages à l'eau glacée dans l'appareil à force centrifuge, ont donné les résultats suivants. La teneur en fer a varié de 0,316 à 0,461 p. 100; la quantité d'oxygène fixée par 100gr de matière colorante, de 101 à 138cc (à 0° et 760 millim.); le poids moléculaire (déterminé, à une constante près, par la méthode cryoscopique de Raoult) de 3.000 à 15.200. Le rapport d'absorption pour la région $\lambda = 545$ et déterminé à l'aide du spectrophotomètre de Glan ou celui de Vicrordt-Krüss, a varié également dans le rapport de 1 à 1,4 environ. D'ailleurs, Kupffer (2) et Krüger (3) avaient avaient déjà remarqué que des cristallisations répétées de l'oxyhémoglobine font hausser le rapport d'absorption, alors que l'élimination

(1) Chr. Bohr, *Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène* (Extrait du bulletin de l'Académie royale danoise, séance du 9 mai 1890). Copenhague, 1890. — *Comptes rendus*, 4 août 1890.

(2) Kupfer, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 106, 1884.

(3) F. Krüger, *ibid.*, t. XVII, p. 110, 1887.

progressive des impuretés (non colorées) par l'effet des recristallisations successives aurait dû produire une diminution de cette grandeur.

Bohr s'est appliqué à isoler ces diverses variétés d'oxyhémoglobine.

Voici quelques indications à ce sujet, pour ce qui regarde le sang de chien.

Oxyhémoglobine γ. — Elle paraît se confondre, d'après les indications de Bohr, avec l'oxyhémoglobine des auteurs, en particulier avec celle sur laquelle ont porté des expériences gazométriques de Hüfner. Elle fixe à la pression atmosphérique et à la température ordinaire, $1^{cc},3$ d'oxygène par gramme de matière colorante. Sa courbe de dissociation la différencie également des suivantes.

Oxyhémoglobine δ. — On rencontre quelquefois des dissolutions d'oxyhémoglobine qui, par gramme de matière colorante, fixent deux fois plus d'oxygène que l'oxyhémoglobine précédente, soit pour une pression de 150 millimètres d'oxygène, et à la température de 15°, $2^{cc},8$ d'oxygène, mais Bohr n'a pas réussi jusqu'à présent à la préparer à volonté. On la trouve parfois dans des dissolutions à 1 p. 100 conservées pendant quelque temps dans des ballons fermés à la lampe. Des dissolutions plus concentrées de la même oxyhémoglobine, conservées dans les mêmes conditions, ne présentaient pas cette particularité. Une variété analogue paraît avoir été obtenue par Jolin (1), par l'action prolongée de l'oxygène sur des dissolutions à 1 p. 100 d'oxyhémoglobine de cobaye. — La courbe de dissociation de cette variété a été également déterminée par Bohr.

Oxyhémoglobine β. — Si l'on sèche des cristaux d'oxyhémoglobine ordinaire en les étalant en couches minces et en les soumettant à l'action d'un rapide courant d'air sec, la dissolution aqueuse de la poudre sèche ainsi préparée diffère nettement de celle que fournissent les cristaux humides primitifs. La quantité d'oxygène fixée par gramme de matière colorante tombe de 1,3 à $0,5 - 0,7^{cc}$. Le poids moléculaire (relatif) ne varie pas sensiblement, mais l'absorption lumineuse diminue, c'est-à-dire que le rapport d'absorption devient plus grand. La position des bandes reste la même; l'auteur s'est assuré que la dissolution ne contenait pas de méthémoglobine.

Ajoutons qu'il se forme souvent de l'oxyhémoglobine β par l'action simultanée de l'oxygène et de l'acide carbonique sur l'oxyhémoglobine ordinaire. Bohr rappelle, à ce propos, une observation de Brouardel et Loye (2), qui ont trouvé que la capacité respiratoire du sang peut être réduite de moitié, lorsqu'on le soumet pendant plusieurs heures à l'action de l'acide carbonique.

Oxyhémoglobine α. — Une dissolution d'oxyhémoglobine β saturée d'air atmosphérique fournit, sous l'action du vide, $0^{cc},78$ d'oxygène par gramme de matière colorante. Agitée de nouveau à l'air et soumise au même traitement, elle ne fournit plus que $0^{cc},42$ de gaz. La matière colorante s'est transformée en une variété α, caractérisée par une courbe de dissociation spéciale.

On dira plus loin quelles sont les conclusions, peut-être un peu prématurées, que Chr. Bohr a tiré de ces faits au point de vue du mécanisme des échanges gazeux respiratoires. Notons seulement que ces variétés d'oxyhémoglobine

(1) Jolin, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1889, p. 284.
(2) Brouardel et Loye, *C. R. de la Soc. de biologie*, 1885.

semblent se transformer les unes dans les autres sous des influences très légères, et l'on peut se demander, si leur mélange préexiste dans le sang ou si elles dérivent par des artifices de préparation d'une seule oxyhémoglobine. Les observations d'ailleurs si intéressantes de Chr. Bohr appellent donc de nouvelles recherches.

HÉMOGLOBINE.

L'hémoglobine (1) existe dans le globule rouge à côté de l'oxyhémoglobine, en grande quantité dans le sang veineux et dans le sang asphyxique, en moindre proportion dans le sang artériel. Comme l'oxyhémoglobine, elle est fixée dans le globule à l'état de combinaison instable avec d'autres substances, probablement avec la lécithine.

On peut admettre qu'à chaque oxyhémoglobine correspond une hémoglobine, mais on ne sait encore que peu de choses sur les caractères distinctifs des hémoglobines de diverses provenances, par la raison que l'obtention de ces substances à l'état cristallisé, longtemps contestée, n'est devenue une opération facile que depuis un petit nombre d'années.

Préparation de l'hémoglobine.

On obtient facilement des dissolutions d'hémoglobine pure en soumettant à l'action du vide ou d'un courant prolongé d'hydrogène par des dissolutions d'oxyhémoglobine cristallisée, ou encore en abandonnant de telles dissolutions en tube scellé avec une petite quantité d'air, après addition d'une trace de sang en putréfaction. Dans ces conditions, l'oxygène faiblement combiné à l'hémoglobine est rapidement consommé par les microorganismes qui végètent dans le liquide.

Les premières indications précises sur l'obtention des hémoglobines à l'état cristallisé sont de Hüfner (2). En abandonnant du sang humain à la putréfaction en tube scellé, à la température de l'été, ce savant a constaté qu'il s'amasse peu à peu dans les parties du tube non couvertes par le liquide, des amas de cristaux pouvant atteindre 1 millimètre de longueur, et apparaissant sous la forme de petits rectangles allongés. Plus tard, Nencki et Sieber (3) réussirent à préparer l'hémoglobine en grand par le procédé que voici :

Des cristaux d'oxyhémoglobine de sang de cheval sont dissous dans une quantité suffisante d'eau tiède, et le liquide, additionné de quelques grammes de sang

(1) C'est Stokes qui a observé le premier l'action des réducteurs sur les dissolutions d'oxyhémoglobine et par conséquent la production de l'hémoglobine. Il appelait la première *scarlet cruorine*, la seconde *pourple cruorine* (Stokes, *Phil. Mag.*, 4e série, t. XXVIII, p. 391).

(2) Hüfner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 382, 1880.

(3) Nencki et Sieber, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XIX, p. 128 et 410, 1885. — *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 110, 1886.

pourri, est introduit dans un flacon bouché au caoutchouc et disposé de telle manière qu'on puisse faire passer un courant d'hydrogène pur à travers la dissolution. Au bout de quelques heures, et tout en maintenant le courant de gaz, on ferme à la lampe l'orifice des tubes adducteur et abducteur, et on abandonne le tout à une température de 20 à 25° pendant huit à quinze jours. Les phénomènes de putréfaction qui s'emparent de la masse achèvent de consommer les dernières traces d'oxygène. A ce moment, le liquide présente une belle couleur rouge violet et ne contient plus que de l'hémoglobine. On fixe alors sur l'extrémité du tube abducteur un tuyau de caoutchouc dont l'autre extrémité plonge dans de l'alcool refroidi et après avoir cassé la pointe du tube, on fait pénétrer dans le flacon, qui est alternativement réchauffé dans de l'eau tiède, puis refroidi, une quantité d'alcool représentant environ 25 volumes pour 100. On bouche ensuite l'extrémité du caoutchouc, et on abandonne le mélange à 5 — 10°. Au bout de 12 à 24 heures, l'hémoglobine s'est déposée en petits cristaux brillants.

On peut aussi partir directement du sang de cheval, que l'on abandonne à la putréfaction en tube scellé ou dans un flacon bien bouché pendant quelques semaines.

En ajoutant au liquide le quart de son volume d'alcool et l'abandonnant dans un mélange réfrigérant, on provoque le dépôt d'une purée cristalline d'hémoglobine.

Ce procédé est sans aucun doute applicable à d'autres espèces sanguines.

Propriétés physiques et chimiques de l'hémoglobine.

Formes cristallines et solubilité. — L'hémoglobine de cheval cristallise en prismes ou en tablettes hexagonales, pouvant atteindre 2 à 3 millimètres, tandis que l'oxyhémoglobine correspondante est le plus souvent en prismes quadrangulaires allongés.

Examinés au microspectroscope, ces cristaux ne donnent que la bande d'absorption unique de l'hémoglobine (Voy. plus loin). Les gros cristaux sont d'un beau rouge violet; les petits sont, au contraire, verdâtres à la lumière réfléchie.

Le sang humain donne des cristaux rectangulaires allongés. Les autres hémoglobines sont encore peu étudiées (1).

Les hémoglobines sont bien plus solubles que les oxyhémoglobines correspondantes. Ainsi les cristaux décrits plus haut tombent rapidement en déliquescence, lorsqu'ils sont abandonnés à l'air, en même temps qu'il y a absorption d'oxygène et transformation partielle en oxyhémoglobine.

D'autre part, on remarque que des dissolutions concentrées d'hémoglobine de cochon d'Inde, de chien, etc., cristallisent abondamment lorsqu'on les agite au contact de l'air à basse température.

Spectre d'absorption et constantes spectrophotométriques. — Les dissolu-

(1) Rollet, *Wiener Akad. Sitzungsber.*, math.-naturwiss. Classe, t. LII, 2e partie, p. 246, 1865. — Kühne, *Arch. f. path. Anat.*, t. XXXIV, p. 423, 1865.

lutions d'hémoglobine diffèrent nettement par leur couleur des dissolutions d'oxyhémoglobine. Les premières sont en couches épaisses, d'un rouge cerise foncé, en couches minces, elles sont vertes à la lumière transmise; les secondes au contraire, sont en couches épaisses, d'un rouge plus clair, plus éclatant, et en couches minces d'un jaune rougeâtre. L'étude du spectre d'absorption de l'hémoglobine rend clairement compte de la raison de ces différences. En solution étendue, l'hémoglobine présente au spectroscope, entre les raies D et E de Fraunhofer, une bande d'absorption unique, dite communément bande de Stokes (1), et occupant sensiblement l'espace clair qui sépare les deux bandes de l'oxyhémoglobine. Le milieu de cette bande correspond à $\lambda = 554$. D'après L. Hermann (2), cette bande, lorsque le spectre n'est pas trop étalé, paraît n'être pas unique : vers le rouge l'absorption, après avoir décru, se relève et il résulte de là une bande d'absorption très étroite faisant suite du côté du rouge à la bande de Stokes et séparée de cette dernière par un espace clair très étroit. Mais cette observation ne concorde pas avec les résultats obtenus par Vierordt dans son étude photométrique des spectres d'absorption du sang (3). Les deux extrémités du spectre sont également obscurcies sur une étendue plus ou moins grande selon l'épaisseur et la concentration de la dissolution observée (4).

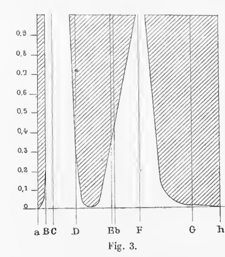


Fig. 3.

En déplaçant dans la figure 3 une ligne droite parallèlement à *ah* et de bas en haut, on a successivement, comme dans la figure 1 (voy. p. 31), tous les spectres que l'on obtient avec des dissolutions de concentrations croissantes (5).

(1) C'est en effet Stokes qui, deux ans après la découverte du spectre d'absorption de l'oxyhémoglobine par Hoppe-Seyler, signala pour la première fois cette bande unique.

(2) L. Hermann, *Pflüger's Arch.*, t. XLIII, p. 235, 1888.

(3) Vierordt, *Die Anwendung des Spectral-Apparates*, etc. Tübingen, 1873, p. 126.

(4) Lorsqu'on réduit de l'oxyhémoglobine à l'aide du sulfure d'ammonium, on voit apparaître en outre, entre C et D une bande étroite, à bords assez nets, mais très pâle (bande σ de quelques auteurs) et qui est due à une action spéciale du sulfure. Les autres réducteurs ne la produisent pas.

(5) Ce schéma, comme celui de la figure 1, est emprunté à Rollet, *loc. cit.*

Cette figure montre qu'à concentration égale les dissolutions d'hémoglobine absorbent une plus grande étendue de l'extrémité rouge, et une moins grande étendue de l'extrémité violette du spectre que les dissolutions d'oxyhémoglobine.

Remarquons, en outre, que pour des concentrations très faibles et pour lesquelles la bande de Stokes n'apparaît pas encore, le raccourcissement du spectre par ses deux extrémités est déjà sensible. Ce fait explique la coloration verte que présentent les dissolutions étendues d'hémoglobine ou les dissolutions concentrées examinées en couche mince.

Enfin, une autre particularité intéressante est la suivante, dont les schémas des figures 1 et 3, d'une approximation assez grossière (1), ne peuvent rendre compte et que Hoppe-Seyler a mis à profit par la recherche qualitative simultanée de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine dans le sang. Lorsqu'on additionne de sulfure d'ammonium une dissolution d'oxyhémoglobine très étendue, mais telle pourtant que les deux bandes, bien que faibles, soient encore nettement perçues, on ne perçoit plus que très faiblement, ou même pas du tout, la bande de Stokes qui doit remplacer la double bande primitive.

Il résulte de là que si l'on a un mélange des deux matières colorantes, la présence de l'oxyhémoglobine sera révélée par les deux bandes, lorsqu'on observera la dissolution, sous une épaisseur très faible, et celle de l'hémoglobine par la forte absorption qui atteint la région située entre les deux bandes sitôt que l'on augmente l'épaisseur du liquide observé :

L'étude photométrique de spectre de l'hémoglobine a été faite d'abord par Vierordt (2) et plus tard par Hüfner et ses élèves, mais spécialement en ce qui concerne la détermination du rapport d'absorption de cette substance dans diverses régions spectrales. Voici la liste des résultats qui ont été obtenus jusqu'à présent. On a signalé plus haut (p. 34, note 4), l'influence qu'exercent sur ces déterminations la nature de l'appareil employé.

Dans le tableau qui suit, A_r et A'_r désignent les rapports d'absorption de l'hémoglobine de chien pour les régions :

$$D32E — D54E\ (\lambda = 565 — 551) \text{ et } D63E — D84E\ (\lambda = 545 — 534).$$

NATURE DE L'APPAREIL	ORIGINE de la matière colorante	A_r	A'_r	$\frac{A_r}{A'_r}$	OBSERVATEURS
Appareil de Hüfner, 1er modèle.	Chien.	0,001091	0,001351	0,807	Von Noorden (3).
— 2e modèle.	—	0,001543	0,001895	0,814	J. Otto (4).
Appareil de Vierordt.	—	0,001184	0,001453	0,815	J. Otto.

La connaissance de ces rapports d'aborption, combinés avec ceux de l'oxyhé-

(1) Voy. la note 1 de la p. 32.
(2) Vierordt, *loc. cit.*
(3) Von Noorden, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 9.
(4) J. Otto, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 12, 1885.

moglobine, a permis à Hüfner et à ses élèves d'entreprendre le dosage simultané de deux matières colorantes par voie spectrophotométrique (1). — On remarquera ici encore la constance du quotient des rapports d'absorption $\frac{A_r}{A'_r}$.

Réactions chimiques. — La réaction chimique capitale de l'hémoglobine est sa facile et rapide transformation en oxyhémoglobine au contact de l'air. Cette réaction est d'une sensibilité extraordinaire, et les dissolutions très étendues d'hémoglobine constituent un réactif des plus délicats pour la recherche de traces d'oxygène dans un mélange gazeux. Hoppe-Seyler (2) a montré que les deux bandes de l'oxyhémoglobine apparaissent très nettement lorsqu'on agite une dissolution d'hémoglobine avec un mélange gazeux ne contenant que 0,19 p. 100 d'oxygène, ce qui équivaut à une tension en oxygène de 1,46 millimètres. Hoppe-Seyler a de même étudié de la sorte la teneur en oxygène de certains produits de sécrétion (salive, bile, urine) que l'on amène au contact de la solution d'hémoglobine, directement au sortir du canal excréteur (3).

L'hémoglobine fixe avec la même avidité l'oxyde de carbone, le bioxyde d'azote, et, avec certaines particularités, l'acide carbonique. Hoppe-Seyler (4) a montré que les dissolutions d'hémoglobine sont également un réactif très délicat pour la recherche de l'oxyde de carbone dans les mélanges gazeux.

Les dissolutions d'hémoglobine ne sont pas modifiées par l'éther, le chloroforme. L'alcool concentré les précipite et altère la matière colorante. Le sublimé donne un précipité rouge gris sale qui se dépose au fond d'un liquide limpide et incolore. Le nitrate d'argent colore le liquide en brun.

Des réactions mieux étudiées sont celles que produisent la chaleur, les acides et les alcalis. Chauffée à 100°, une dissolution neutre d'hémoglobine abandonne un précipité d'une belle couleur rouge. Le liquide sus-jacent est également rouge et contient, comme le précipité, de l'*hémochromogène* (Voy. plus loin). En présence des alcalis caustiques (en dissolution aqueuse ou alcoolique), l'hémoglobine se décompose en un alcali-albumine et en hémochromogène. L'action des acides peut être d'emblée plus profonde, ou s'arrêter, pendant quelque temps, à l'hémochromogène. Ainsi les acides tartrique ou phosphorique étendus

(1) Voy. t. IX de l'*Encyclopédie chimique* (*Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*), par Garnier et Schlagdenhauffen, p. 28 et 168).

(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.* Berlin, 1881, p. 388, et *Maly's Jaresbericht*, t. VII, p. 108 et 112, 1877.

(3) Rappelons à ce propos une expérience très élégante de Hoppe-Seyler, démontrant le dégagement d'oxygène par les parties vertes d'une plante soumise à l'insolation. Dans un tube de 1,5 à 2 centimètres de diamètre et de 20 à 30 centimètres de long, on introduit un fragment d'*Elodea canadensis* d'une longueur de 1 à 1cm,5. On couvre entièrement la plante avec de l'eau additionnée d'un peu de sang putréfié et on étire le tube à la lampe, de telle manière qu'il soit rempli d'eau aussi complètement qu'il est possible. Si l'on abandonne le tube dans une obscurité relative, la putréfaction ne tarde pas à consommer tout l'oxygène et l'on ne voit plus au spectroscope que la bande unique de l'hémoglobine; mais sitôt qu'on expose le liquide aux rayons solaires, les bandes de l'oxyhémoglobine apparaissent d'abord pour les parties du liquide en contact direct avec la plante, puis pour toute la masse. Ces alternatives d'oxydations et de réductions peuvent être observées un grand nombre de fois pendant plus de huit jours (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 425).

(4) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 389.

dédoublent d'abord l'hémoglobine avec production d'hémochromogène. Au contraire, les acides minéraux et les acides organiques énergiques décomposent rapidement l'hémochromogène en séparant le fer sous la forme de sels ferreux et la transforment en *hématoporphyrine* (Voy. plus loin). Même les dissolutions étendues d'acide oxalique provoquent la formation d'hématoporphyrine.

Enfin, l'alun ajouté à une dissolution d'hémoglobine lui communique d'abord une belle couleur rouge, puis il se produit un léger précipité, pulvérulent, brun rougeâtre, en même temps que le liquide fournit un spectre d'absorption ressemblant beaucoup à celui de l'hématoporphyrine.

Toutes les réactions qui viennent d'être décrites doivent être faites à l'abri de l'air et avec des réactifs privés d'oxygène.

Pour cela, les réactifs et la dissolution d'hémoglobine sont introduits dans des appareils à boule, à travers lesquels on fait passer pendant plusieurs heures un courant d'hydrogène. On ferme ensuite à la lampe les deux extrémités de l'appareil, et par une inclinaison convenable on produit le mélange des deux liquides. Un procédé plus simple et dû, comme le précédent, à Hoppe-Seyler (1), consiste à placer une dissolution d'hoxybémoglobine au fond d'un tube assez large, dans lequel on introduit un deuxième tube plus étroit, ouvert comme le précédent à une extrémité et prolongé, à son extrémité fermée, par une tige en verre. Ce tube rempli de réactif est glissé dans le tube à oxyhémoglobine dans lequel il se maintient, grâce à la tige en verre, au-dessus de la dissolution de matière colorante. On ferme alors le tube extérieur à la lampe, et l'on abandonne le tout jusqu'au moment où la putréfaction qui s'empare de la dissolution a réduit l'oxyhémoglobine à l'état d'hémoglobine, et consommé tout l'oxygène contenu dans l'atmosphère sus-jacente et dans le réactif. On s'assure que ce résultat est atteint en inclinant légèrement l'appareil et en constatant au spectroscope que le liquide qui reflue le long des parois ne donne plus aucune des bandes de l'oxyhémoglobine.

Par une inclinaison convenable, on fait alors couler le réactif dans la dissolution d'hémoglobine. Ce procédé n'est applicable que pour les dissolutions aqueuses de réactifs non volatils; au contraire, l'alcool, l'éther, le chloroforme, etc., donnent des vapeurs qui entravent à tel point le travail de putréfaction, que la consommation de l'oxygène contenu dans l'appareil dure indéfiniment et qu'une partie de la matière colorante se maintient toujours à l'état d'oxyhémoglobine.

Dans les réactions de dédoublement qui viennent d'être décrites, l'hémoglobine apparaît comme une substance très altérable. Dans d'autres conditions, au contraire, elle montre une résistance remarquable. Hoppe-Seyler (2) le premier a attiré l'attention sur ce fait que les micro-organismes de la putréfaction, dont l'action sur les substances de nature albuminoïde est si rapide et si puissante, sont sans action sur l'hémoglobine. Même en présence du tissu pancréatique, et contrairement d'ailleurs à une assertion de Kühne, cette résistance semble être indéfinie, lorsqu'on observe le sang en tube scellé. Mais si le contact de l'air est assez largement assuré pour que l'oxygène qui pénètre dans la dissolution ne

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.* Berlin, 1881, p. 390.
(2) Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 121.

soit pas immédiatement consommé par les phénomènes de putréfaction, une partie de la matière colorante reste ou repasse constamment à l'état d'oxyhémoglobine infiniment plus altérable. Il se forme alors de la méthémoglobine, puis des décompositions plus profondes interviennent et détruisent peu à peu la matière colorante (1).

PARAHÉMOGLOBINE.

Cette dénomination a été appliquée par Nencki et Sieber (2) à une modification de l'oxyhémoglobine que l'on obtient en maintenant cette dernière pendant plusieurs heures avec dix volumes d'alcool absolu, à une température voisine de 0°. La transformation en parahémoglobine est complète dans ces conditions. Avec l'oxyhémoglobine de cheval, on obtient ainsi une masse rouge, formée par des cristaux prismatiques, courts et épais, appartenant au système quadratique, et dont la couleur est un peu plus foncée que celle de l'oxyhémoglobine. Ils sont biréfringents et présentent les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine. L'eau les gonfle, leur fait perdre leur biréfringence; mais celle-ci réapparaît après la dessiccation. Ces cristaux pulvérisés donnent une poudre rouge brun, d'aspect velouté, perdant à 115 — 120°, 1,88 p. 100 d'eau. L'analyse élémentaire donne la composition suivante :

Carbone	54,91	p. 100
Hydrogène	7,04	—
Azote	17,04	—
Soufre	0,68	—
Fer	0,468	—
Oxygène	19,86	—

Ces cristaux ont donc la même composition que les oxyhémoglobines de cheval analysées par Kossel, Otto et Bücheler. Nencki et Sieber en concluent que la parahémoglobine est un isomère ou un polymère de l'oxyhémoglobine. — Il est probable que dans leurs premières observations sur les cristaux du sang, Reichert et Kunde ont eu entre les mains la parahémoglobine.

Elle est soluble dans les alcalis fixes qui la décomposent lentement en hématine et en alcali-albumine. La dissolution est rouge brun et présente une bande

(1) Ainsi s'explique ce fait, que du sang complètement putréfié, conservé dans un flacon mal bouché ou simplement couvert, conserve sensiblement la capacité respiratoire du sang frais primitif. L'oxygène atmosphérique ne peut agir que sur une mince couche de sang, à la surface du liquide. Là, une petite quantité d'hémoglobine passe à l'état de méthémoglobine ; dans la profondeur, au contraire, les phénomènes réducteurs dus à la putréfaction sont si intenses, que la totalité de la matière colorante est maintenue à l'état d'hémoglobine, et par conséquent préservée de toute altération.

(2) Nencki et Sieber, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XVIII, p. 392, 1885. — Lachowicz et Nencki, *ibid.*, t. XVIII, p. 2126, 1885.

d'absorption dans le rouge. Les acides en précipitent un corps brun, amorphe. L'alcool absolu saturé d'ammoniaque dissout la parahémoglobine sans décomposition, et à l'abri de l'air et de l'humidité, elle peut être facilement recristallisée dans ce véhicule, sans aucune décomposition. Cette dissolution présente une bande d'absorption au milieu de l'espace D — E, puis, après un repos de plusieurs mois, la couleur devient un peu bleuâtre, et on voit apparaître deux bandes d'absorption analogues à celles de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine oxycarbonée, mais un peu déplacées du côté du violet.

La parahémoglobine se décompose sous l'influence des alcalis en hématine et en albumine, mais l'oxygène et l'eau interviennent dans cette décomposition. Une dissolution de parahémoglobine dans l'alcool absolu ammoniacal, peut être conservée pendant deux jours sur le mercure, avec un certain volume d'oxygène, sans aucune altération. Mais aussitôt que l'on introduit de l'eau, le liquide brunit, la bande de l'hématine apparaît dans le rouge. En même temps, il y a absorption d'oxygène (environ 6 p. 100).

Avec l'hémoglobine oxycarbonée et la méthémoglobine, Lachowicz et Nencki n'ont pas pu obtenir de modification *para*.

PSEUDOHÉMOGLOBINE.

Pour expliquer certaines particularités que présente la réduction de l'oxyhémoglobine par l'hydrosulfite de sodium, Siegfried (1) admet qu'il se forme vers la fin de l'opération une combinaison particulière d'hémoglobine et d'oxygène qu'il désigne sous le nom de *pseudo-hémoglobine*. L'expérience montre que dans un mélange d'hémoglobine et d'oxyhémoglobine, on peut reconnaître encore, à l'aide du spectroscope, la présence de 0,5 p. 100 d'oxyhémoglobine contre 99,5 d'hémoglobine. Or, si dans un appareil particulier on traite une solution sanguine par de l'hydrosulfite de sodium titré, jusqu'à ce que les bandes de l'oxyhémoglobine disparaissent. On constate que l'on ne dose ainsi qu'une partie de l'oxygène faiblement combiné, contenu dans le sang; le reste peut en être extrait au moyen de la pompe à mercure. Comme la solution sanguine réduite par l'hydrosulfite jusqu'à disparition du spectre de l'oxygémoglobine ne peut contenir que des traces de cette substance, il faut admettre, d'après Siegfried, que l'hydrosulfite réduit d'abord l'oxyhémoglobine à l'état d'une *pseudo-hémoglobine* qui contient encore de l'oxygène faiblement combiné tout en ne présentant plus le spectre de l'oxyhémoglobine. Sous l'action de la pompe à mercure, la pseudo-hémoglobine serait réduite à son tour et perdrait son oxygène, mais sans changer de spectre. Par contre, il faut admettre que dans l'oxydation d'une solution d'hémoglobine au contact de l'air, il se reproduit tout de suite de l'oxyhémoglobine, et non pas d'abord de la pseudo-hémoglobine, sans quoi on n'observerait pas sans doute la sensibilité exquise avec laquelle les dissolu-

(1) Siegfried, *Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth.*, 1890, p. 185.

tions d'hémoglobine décèlent au spectroscope la moindre trace d'oxygène. En étudiant, à l'aide de l'hydrosulfite, le sang veineux, Siegfried a constaté de même qu'une partie de l'oxygène faiblement contenu y est fixé à l'état de pseudo-hémoglobine.

Ces faits sont à coup sûr très curieux; mais peut-être conviendrait-il, avant de créer de toutes pièces une nouvelle espèce chimique, de chercher l'explication de ces phénomènes dans le mode d'action de l'hydrosulfite, puisque déjà Schützenberger et Rissler (1) ont signalé, dans la manière dont se comporte ce réducteur, plus d'une singularité.

HÉMOGLOBINE OXYCARBONÉE.

L'action de l'oxyde de carbone sur le sang a été étudiée d'abord par Cl. Bernard (2) qui, dès 1849 environ, avait signalé dans ses leçons au Collège de France la couleur rutilante que prend le sang au contact de l'oxyde de carbone et la persistance de cette coloration. Plus tard, Cl. Bernard (3) fit voir que l'oxyde de carbone agit sur les globules, qu'il déplace volume à volume l'oxygène fixé par ces derniers, et que du sang saturé d'oxyde de carbone retient ce gaz avec une grande ténacité et est devenu incapable de fixer de nouveau l'oxygène atmosphérique.

Après la découverte de l'oxyhémoglobine, F. Hoppe-Seyler (4), qui venait de démontrer que les cristaux du sang abandonnent, sous l'influence du vide, de l'oxygène faiblement combiné, fut naturellement conduit à rapporter également à la matière colorante du sang la fixation de l'oxyde de carbone. D'ailleurs le déplacement de l'oxygène par le gaz oxyde de carbone *volume à volume* rendait déjà fort probable l'existence d'une combinaison chimique définie. De fait, en traitant du sang ou des solutions sanguines saturées d'oxyde de carbone d'après la méthode qui lui avait servi pour la préparation de l'oxyhémoglobine, Hoppe-Seyler obtint de même, à l'état cristallisé, l'hémoglobine oxycarbonée, et fit voir que, soumise à l'action du vide et de la chaleur, cette combinaison abandonne, bien que difficilement et d'une manière incomplète, son oxyde de carbone.

Préparation de l'hémoglobine oxycarbonée.

On peut partir de l'oxyhémoglobine pure correspondante. Une dissolution concentrée de cette substance, maintenue dans de l'eau glacée, est traitée par un

(1) Schützenberger et Rissler, *Bull. Soc. Chim.*, t. XX, 1873.

(2) Voy. Cl. Bernard, *Leçons sur les liquides de l'organisme*, Paris, 1869, p. 429.

(3) Cl. Bernard, *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1857, p. 184, et *Leçons sur les liquides de l'organisme*, t. I, p. 365 et t. II, p. 427. — Voy. aussi Lothar Meyer, *De sanguine oxydo carbonico infecto*, Dissert., Breslau, 1858.

(4) F. Hoppe-Seyler, *Arch. de Virchow*, t. XXIX, 1863, et *Med. chem. Untersuch*, Berlin, 1866.

courant d'oxyde de carbone jusqu'à saturation. On agite ensuite vigoureusement le liquide et on l'additionne du quart ou du tiers de son volume d'alcool. Le mélange, abandonné dans un mélange réfrigérant, fournit une abondante cristallisation. On essore la masse et on la lave avec de l'alcool étendu au quart et refroidi à 0° (1).

La préparation directe, c'est-à-dire en partant du sang, est également facile. Comme les hémoglobines oxycarbonées cristallisent en général plus facilement que les oxyhémoglobines correspondantes, la préparation reste aisée, même pour des espèces sanguines dont la matière colorante oxygénée est difficilement cristallisable. Voici comment opère R. Külz (2) pour le sang de porc :

Du sang de porc défibriné, bien frais, encore chaud s'il est possible, est additionné de dix volumes d'une dissolution de chlorure de sodium. Lorsque les globules se sont déposés (3), on les recueille par décantation et on les dissout dans un minimum d'eau à 40°. On filtre, on refroidit à 0° et on fait passer à travers le liquide, que l'on agite fréquemment, un courant prolongé d'oxyde de carbone. On refroidit de nouveau à 0° et on ajoute au liquide un quart ou un tiers du volume d'alcool absolu. Le mélange, bien agité, est abandonné dans un mélange réfrigérant. Si le sang a été pris bien frais, la cristallisation est ordinairement achevée au bout de douze heures. Dans le cas contraire, ou bien si l'on a employé pour dissoudre les globules un volume d'eau trop considérable, la cristallisation est plus lente, ne se fait parfois qu'après l'addition de nouvelles quantités d'alcool, ou enfin manque complètement. Les cristaux, séparés autant que possible des eaux mères par décantation, sont lavés sur un filtre à plis à l'aide d'un mélange, refroidi à 0°, d'eau et d'alcool (1 p. d'alcool et 3 p. d'eau), puis dissous dans très peu d'eau à 40°. Après une nouvelle saturation par le courant d'oxyde de carbone, il suffit d'ajouter à cette dissolution un cinquième ou un sixième de son volume d'alcool absolu pour obtenir à 0° une très belle cristallisation. Il convient de ne pas ajouter trop d'alcool, afin d'obtenir une cristallisation lente. Les cristaux sont alors plus volumineux et peuvent être facilement lavés par filtration, toujours avec le même mélange d'eau et d'alcool refroidi à 0°. Si toutes ces opérations sont faites à une température voisine de 0°, une nouvelle recristallisation suffit pour achever la purification du produit.

Ajoutons que pour l'étude d'un grand nombre des propriétés de l'hémoglobine oxycarbonique, il suffit de saturer d'oxyde de carbone du sang ou une dissolution sanguine.

Propriétés physiques et chimiques de l'hémoglobine oxycarbonée.

Les cristaux des hémoglobines oxycarbonées sont isomorphes avec ceux des oxyhémoglobines correspondantes, mais leur couleur est d'un rouge un peu bleuâtre. Pour ceux du sang de porc, Külz signale ce fait que les cristaux produits par les dissolutions étendues sont d'un rouge moins foncé que ceux qui

(1) Bücheler, *Dissert. inaug.*, Tübingen, 1883, p. 23.
(2) R. Külz, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 385, 1883.
(3) Voy. p. 9 et 25 ce qui est relatif à l'emploi de la machine à force centrifuge.

proviennent des dissolutions concentrées, circonstance qui est due sans doute à des proportions différentes d'eau de cristallisation. Les hémoglobines oxycarbonées sont en général moins solubles dans l'eau et dans l'alcool aqueux que les oxyhémoglobines correspondantes. Dans l'alcool et dans l'éther, les cristaux se conservent sans altération pendant des mois; dans l'eau, ils deviennent rapidement amorphes et perdent leur biréfringence (1).

Spectre d'absorption et constantes spectrophotométriques. — Le sang traité par l'oxyde de carbone prend une couleur rouge cerise, analogue à celle du sang saturé d'oxygène, mais plus claire et plus éclatante. Cette coloration persiste pour ainsi dire indéfiniment et résiste, comme on le verra dans un instant, même aux putréfactions les plus énergiques. Au spectroscope, le sang oxycarboné présente une image spectrale qui paraît au premier abord identique à celle de l'oxyhémoglobine. Mais un examen plus approfondi permet de saisir des différences qualitatives et quantitatives sensibles. A concentration égale, les deux bandes de l'hémoglobine oxycarbonée sont plus pâles, leurs bords plus effacés, plus lavés. Enfin il passe une plus forte proportion de lumière bleue. D'autre part, les deux bandes sont un peu rejetées vers le violet, ainsi que l'établissent les mesures de Hoppe-Seyler (2), de Cherbuliez (3). Voici les limites indiquées par Hoppe-Seyler pour deux solutions d'hémoglobine oxycarbonée, la première un peu plus concentrée que la seconde, mais dont les concentrations absolues n'ont malheureusement pas été déterminées :

Première bande.	Deuxième bande.
$\lambda = 582{,}5 - 561{,}6$	$\lambda = 550{,}5 - 522{,}2$
$\lambda = 580{,}8 - 558{,}8$	$\lambda = 546{,}5 - 522{,}2$

Les maxima d'absorption correspondent pour l'hémoglobine oxycarbonée à :

$$\lambda \doteq 569 \quad \text{et} \quad 538,$$

tandis que pour l'oxyhémoglobine, on les trouve à :

$$\lambda = 578 \quad \text{et} \quad 541.$$

De plus, l'espace clair qui sépare les deux bandes est, à concentration égale, beaucoup moins brillant pour l'hémoglobine oxycarbonée que pour l'oxyhémoglobine. Enfin les contours des bandes sont plus ternes, plus estompés pour la première que pour la seconde.

Les rapports d'absorption de l'hémoglobine oxycarbonée dans les régions spectrales D32E — D53E et D63E — D84E sont, d'après Bücheler (4) et Külz (5) :

(1) Lachowiez et Nencki, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XVIII, p. 2129, 1885.
(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 496, 1889.
(3) Cherbuliez, *Thèse de la Faculté de Médecine*, Paris, 1890, p. 60.
(4) Bücheler, *Dissert. inaug.*, Tübingen, 1883, p. 24.
(5) Külz, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 386, 1883.

	A_{co}	A'_{co}	$\frac{A_{co}}{A'_{co}}$
	—	—	—
Sang de cheval	0,001124	0,000999	1,13
Sang de porc	0,00113	0,00100	1,13

L'appareil employé était celui de Hüfner (premier modèle) (1). On remarquera ici encore la constance du quotient des rapports d'absorption. Ajoutons que la connaissance de ces rapports d'absorption, combinés avec ceux de l'oxyhémoglobine, permet le dosage spectrophotométrique simultané des deux matières colorantes (2). (Voy. t. IX, *Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*, par Garnier et Schlagdenhauffen, pp. 28 et 168.)

Propriétés chimiques. — L'hémoglobine oxycarbonée se sépare nettement de l'oxyhémoglobine par sa plus grande stabilité. Bien desséchés, les cristaux d'hémoglobine oxycarbonée n'abandonnent pas d'oxyde de carbone lorsqu'on les chauffe dans le vide (Hoppe-Seyler). Mis en contact avec du sang, l'oxyde de carbone déplace rapidement l'oxygène de sa combinaison avec l'hémoglobine. Pourtant, la saturation complète ne se produit qu'avec une assez grande lenteur et par des agitations réitérées avec de nouvelles quantités de gaz pur, ainsi qu'en témoignent les essais de L.-G. de Saint-Martin (4). D'autre part, c'est à tort qu'on a considéré jadis la dissociation en hémoglobine et en oxyde de carbone comme impossible. Donders (4) et Podolinski (5) ont montré que, même à 0°, un courant d'oxygène, d'acide carbonique, d'hydrogène ou d'air, enlève constamment de l'oxyde de carbone à du sang oxycarboné. Le gaz déplacé par l'oxygène

(1) Avec un spectroscope particulier, pouvant être monté en spectrophotomètre de Hüfner (modèle 1889), L.-G. de Saint-Martin a trouvé pour les mêmes régions spectrales :

$$A_{co} = 0{,}001685$$
$$A'_{co} = 0{,}001400$$

Le quotient $\frac{A'_{co}}{A_{co}}$ devient ici égal à 1,20.

(L.-G. de Saint-Martin, *Recherches expérimentales sur la respiration*, Paris, 1893, p. 334).

(2) L'exactitude de ce procédé peut être contrôlée très simplement. Il suffit de donner au spectrophotomètre la quantité H_0 d'oxyhémoglobine contenue dans une solution sanguine, puis de saturer partiellement d'oxyde de carbone et de déterminer simultanément l'oxyhémoglobine restante h_0 et l'hémoglobine oxycarbonée h_{co} qui a pris naissance. Il est clair que l'on devra trouver sensiblement :

$$H_0 = h_0 + h_{co}.$$

Voici quelques résultats empruntés à Külz :

H_0	h_0	h_{co}	$h_0 + h_{co}$
—	—	—	—
0gr,06925	0gr,01807	0gr,05110	0gr,06917
0 ,05146	0 ,01238	0 ,03955	0 ,05193
0 ,05344	0 ,04997	0 ,00339	0 ,05336

(3) L.-G. de Saint-Martin, *Recherches expérimentales sur la respiration*, Paris, 1893, p. 261.

(4) Donders, *Pflüger's Arch.*, t. V, p. 20; *Maly's Jahresb.*, t. II, p. 81.

(5) Podolinski, *Pflüger's Arch.*, t. VI, p. 553; *Maly's Jahresb.*, t. II, p. 83.

n'est pas de l'acide carbonique résultant d'une oxydation simultanée, mais bien de l'oxyde de carbone. La même dissociation s'opère sous l'action du vide, mais avec une extrême lenteur. Lorsque le sang paraît ne plus céder de gaz à la pompe à mercure, à 37-40° et même 60°, on constate, en maintenant le vide pendant dix ou quinze minutes, un nouveau depart d'une quantité très minime de gaz, et cette dissociation progressive se prolonge pendant un très grand nombre d'heures. N. Zuntz (1) rapproche cette dissociation de celle du bicarbonate de sodium dont l'acide carbonique ne peut être enlevé que par un vide renouvelé pendant plusieurs jours. Cette stabilité de la combinaison oxycarbonée a été invoquée pour expliquer l'action toxique de l'oxyde de carbone (voy. au chapitre : *Respiration*), en même temps qu'elle fait de l'hémoglobine ou du sang un réactif précieux pour la recherche de petites quantités d'oxyde de carbone.

L'hémoglobine oxycarbonée est moins stable pourtant que la combinaison correspondante du bioxyde d'azote (voy. plus loin). Le bioxyde d'azote déplace en effet facilement l'oxyde de carbone de sa combinaison avec l'hémoglobine, et cette propriété a été mise à profit par Hüfner et ses élèves dans leurs travaux sur la mesure des quantités de gaz fixées par l'unité de poids d'hémoglobine (voy. p. 38) On voit donc que les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène, l'oxyde de carbone et le bioxyde d'azote présentent une stabilité décroissante, chaque gaz déplaçant les précédents, et tous trois étant déplacés par un gaz indifférent, tel que l'hydrogène, mais avec une lenteur qui va en croissant, de l'oxygène au bioxyde d'azote.

Les réducteurs, comme le sulfure d'ammonium, l'hydrosulfite de sodium, etc., sont sans action sur l'hémoglobine oxycarbonée. Ils ne font donc point apparaître la bande de Stokes, réaction qui sépare nettement l'hémoglobine oxycarbonée de l'oxyhémoglobine. La combinaison résiste de même à la putréfaction, même en présence du tissu pancréatique. Hoppe-Seyler (2) a pu conserver, pendant 20 ans, dans un flacon scellé, du sang défibriné, saturé d'oxyde de carbone, sans observer aucune modification des réactions spectroscopiques.

On sait d'ailleurs la persistance avec laquelle se maintient la coloration rosée des tissus chez les personnes qui ont succombé à l'intoxication par l'oxyde de carbone. Pourtant cette inaltérabilité du sang renfermant de l'oxyde de carbone déjà signalée par Cl. Bernard (3), n'est pas absolue.

La présence d'une certaine quantité d'hémoglobine oxycarbonée à côté de l'oxyhémoglobine ralentit à la vérité la consommation de l'oxygène et les oxydations intra-sanguines (4), mais ne les arrête pas.

De plus, à la température de 38°, on observe, même à l'abri de l'air, une disparition continue, quoique très lente, d'une partie de l'oxyde de carbone, qui, vraisemblablement, est transformé en acide carbonique (L.-G. de Saint-Martin) (5). Mais il est probable que cette oxydation de l'oxyde de carbone est

(1) Zuntz, *Pflüger's Arch.*, t. V, p. 584; *Maly's Jahresb.*, t. II, p. 81.
(2) Hoppe-Seyler, *Maly's Jahresb*, t. VII, p. 111, 1877.
(3) Cl. Bernard, *Leçon sur les anesthésies et l'asphyxie*, p. 423.
(4) Cl. Bernard, *Physiologie opératoire*, p. 477.
(5) L.-G. de Saint-Martin, *Recherches expérimentales sur la respiration*, Paris, 1893, p. 275.

rapidement réduite à un minimum ou même complètement suspendue là où, par des putréfactions énergiques, tout l'oxygène disponible est promptement consommé.

La destruction de l'hémoglobine oxycarbonée chez l'animal vivant, et l'élimination de l'oxyde de carbone seront étudiées plus loin, à propos des phénomènes respiratoires.

Les dissolutions d'hémoglobine oxycarbonée sont coagulées à la température de l'eau bouillante ; le coagulum est en grumeaux très fins et se rassemble très lentement. Il est d'un rouge carmin clair et présente, à la lumière solaire réfléchie, les deux bandes d'absorption de l'hémoglobine oxycarbonée (Hoppe-Seyler) (1). Traité par la soude étendue, ce coagulum fournit, au contact de l'air, une dissolution contenant de l'hématine, et, en l'absence d'oxygène, un liquide ayant la couleur et les réactions spectroscopiques des dissolutions d'hémoglobine oxycarbonée, mais contenant en réalité de l'*hémochromogène oxycarbonée.*

Si l'on traite une dissolution aqueuse d'hémoglobine oxycarbonée par de l'acide sulfurique étendu, à l'abri du contact de l'air, on n'observe à froid, et pendant un temps assez long, aucune modification dans les propriétés spectroscopiques ; mais si l'on chauffe, il se produit un coagulum rouge et le liquide contient de l'hématoporphyrine. Dans ces deux réactions de dédoublement, il y a en même temps séparation d'une matière albuminoïde respectivement à l'état d'alcali-albumine ou d'acidalbumine, et, d'autre part, l'oxyde de carbone est mis en liberté et peut être recueilli.

Cette réaction, mise à profit dès 1868 par Lelorrain (2) pour l'extraction de l'oxyde de carbone du sang intoxiqué, a été reprise plus tard par Gréhant, L.-G. de Saint-Martin (voy. plus loin, p. 61).

Le permanganate de potassium, le chlorate de potassium, l'iodure de potassium iodé agissent beaucoup moins rapidement sur l'hémoglobine oxycarbonée que sur l'oxyhémoglobine, et ce n'est qu'au bout d'un certain temps que l'on voit apparaître la bande de la méthémoglobine (bande du rouge). Si l'on ajoute ensuite du sulfure d'ammonium, la bande dans le rouge disparaît, et, par agitation à l'air, le sang oxygéné redonne le spectre de l'oxyhémoglobine, le sang oxycarboné, au contraire, celui de l'hémoglobine oxycarbonée (3).

Du sang oxygéné étendu d'eau et traité par une solution d'hydrogène sulfuré, devient presque instantanément d'un vert sale, par suite de la production du sulfométhémoglobine. Le sang saturé d'oxyde de carbone reste au contraire inaltéré (4).

La quantité de chaleur dégagée par la fixation de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine est d'après Berthelot de $18^{cal},7$ pour $CO = 28$ (*Comptes rendus*, 1889).

Recherche de l'hémoglobine oxycarbonée. — Le sang doit être conservé,

(1) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 484, 1889.
(2) Lelorrain, *Thèse de Strasbourg*, 1868.
(3) Weyl et Anrep, *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 165, 1880.
(4) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 114, 1883.

jusqu'au moment de l'analyse, dans un flacon bien bouché et complètement rempli.

Les procédés de recherche rentrent dans trois catégories : on peut employer des réactions de coloration purement empiriques, des réactions spectroscopiques ou spectrophotométriques et, enfin, des réactions tendant à l'extraction du gaz oxyde de carbone lui-même.

Les réactions de coloration sont extrêmement nombreuses. La plus ancienne est celle de Hoppe-Seyler, qui consiste à traiter le sang suspect par le double de son volume d'une solution de soude de densité 1,3. Le sang ordinaire se transforme, dans ces conditions, en une masse d'un brun sale; le sang oxycarboné devient, au contraire, d'un beau rouge très visible lorsqu'on étale la masse sur une soucoupe de porcelaine blanche. Salkowski a modifié cette réaction de la manière suivante : le sang suspect est étendu de vingt fois son volume d'eau distillée, puis traité par un égal volume de soude (D = 1,34). Le liquide présente d'abord un trouble blanchâtre, puis il prend une couleur rouge clair très vive (1). Par le repos, il se sépare, à la surface du liquide, des grumeaux rouge clair, tandis que le liquide reste faiblement rosé. Au bout de 24 heures, le précipité se redissout de nouveau et le liquide redevient rouge vif. Le sang normal traité de la même manière devient, au contraire, d'un brun sale.

Rubner (2) traite le sang dans un tube à essai par 4 à 5^{vol} d'une solution de sous-acétate de plomb et agite fortement pendant une minute. Le sang oxycarboné reste d'un beau rouge, tandis que le sang normal devient brun, et cette différence, qui va d'abord en s'accentuant, pour diminuer ensuite, est encore perceptible au bout de trois semaines. Une partie de sang saturé d'oxyde de carbone avec 8 à 9 parties de sang normal donne encore une réaction sensible.

Un grand nombre d'autres réactifs de précipitation ont été proposés encore. En général, le sang normal donne des précipités bruns ; le sang oxycarboné, au contraire, des précipités rougeâtres.

Ainsi, l'acide phénique à 5 p. 100, l'acide phosphotungstique, donnent avec le sang normal un précipité brun rouge, avec le sang oxycarboné un précipité rouge carmin. Si l'on ajoute à 10^{cc} de sang oxycarboné 15^{cc} d'une solution de cyanure jaune à 20 p. 100 et 2^{cc} d'acide acétique à 50 p. 100, on obtient un liquide rouge clair; avec le sang normal, au contraire, la couleur devient brune.

Quatre parties de sang normal, diluées d'un égal volume d'eau et agitées avec trois fois leur volume d'une solution de tannin à 1 p. 100, deviennent d'abord rouge clair, puis, au bout d'une à deux heures, jaunâtres, puis enfin, après 24 heures, complètement grises. Le sang oxycarboné reste au contraire rouge cramoisi. D'après A. Weltzel (3), ces deux réactions sont encore nettes pour 1/10e d'hémoglobine oxycarbonée contre 9/10es d'oxyhémoglobine.

La phénylhydrazine (Weltzel), l'alun et l'ammoniaque, l'acide phosphomolybdique, le chlorure de zinc et le sublimé, le chlorure de platine (4), le sulfure

(1) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XII, p. 227, 1888.
(2) Rubner, *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 104, 1890.
(3) Weltzel, *Ibid.*, t. XIX, p. 109, 1889.
(4) Kunkel, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 66, 1888.

d'ammonium et l'acide acétique (1), le chlorure cuivreux ammoniacal (2), etc., fournissent des réactions analogues. Ces réactions laissent en général, en défaut, lorsque la proportion d'hémoglobine oxycarbonée est inférieure à 1/5ᵉ ou à 1/6ᵉ.

Les *réactions spectroscopiques et spectrophotométriques* sont peut-être moins sensibles que les précédentes, mais elles ont un caractère de précision scientifique et offrent une sécurité qui fait, à certains égards, défaut aux réactions empiriques que l'on vient d'énumérer. La recherche, au moyen du spectroscope, est fondée sur la réaction de Stokes (voy. p. 57). Le sang dilué à 1/40ᵉ, mieux encore à 1/50ᵉ ou 1/60ᵉ, est additionné d'un réducteur et observé au spectroscope sous une épaisseur de 1ᶜᵐ environ. Le sulfure d'ammonium généralement employé est, d'après L.-G. de Saint-Martin (3), d'un usage incommode et peu sûr. Si on l'emploie trop concentré, on décompose l'hémoglobine (apparition d'une raie dans le rouge); s'il est trop étendu, la réduction est très lente et ne devient complète qu'à la condition de soustraire entièrement le mélange au contact de l'air. L'hydrosulfite de soude est le seul réactif qui mette absolument à l'abri de ces causes d'erreur (4). La réduction est instantanée et ne s'accompagne d'aucune altération de l'hémoglobine. Dans ces conditions, et pour une proportion de 20 p. 100 environ de sang oxycarboné, on voit la bande unique produite par la réduction de l'oxyhémoglobine, un peu éclaircie en son milieu. Pour 30 p. 100 de sang oxycarboné, l'espace clair central devient très manifeste.

On a essayé de donner plus de sensibilité à cette réaction en concentrant dans un petit échantillon de sang tout l'oxyde de carbone contenu dans un volume cent fois plus grand de ce liquide. Une tentative de ce genre a été faite par Bertin-Sans et Moitessier (5). Elle est basée sur ce fait que l'hémoglobine oxycarbonée est transformée par le ferrocyanure de potassium en méthémoglobine, tandis que l'oxyde de carbone mis en liberté reste dissous dans le liquide. Ce gaz peut être extrait ensuite par l'action du vide et condensé à l'aide d'un appareil très simple dans un petit volume de dissolution sanguine. On peut reconnaître ainsi avec certitude la présence de l'oxyde de carbone dans un sang qui ne renferme que 1/15ᵉ de son volume de sang oxycarboné.

Plus récemment enfin, L.-G. de Saint-Martin est arrivé à des résultats plus précis encore, puisqu'il caractérise l'hémoglobine oxycarbonée contenue dans

(1) K. Katayama, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 108, 1889.

(2) St. Zaleski, *Zeitsch. physiol. Chem.*, t. IX, p. 225, 1885.

(3) L.-G. de Saint-Martin, *Recherches expérimentales sur la respiration*, Paris, 1893, p. 227.

(4) Voici comment L.-G. de Saint-Martin prépare ce réactif : on mélange dans un flacon de 250ᵍʳ, 50ᵍʳ de bisulfite de soude à 30° Baumé, 200ᵍʳ d'eau et 5 à 6ᵍʳ de gris de zinc. On agite en refroidissant et on filtre au bout d'une demi-heure. On ajoute 35ᵍʳ d'un lait de chaux au cinquième (chaux vive 100ᵍʳ, eau 500ᵍʳ), on agite deux minutes et on filtre. Le liquide filtré est additionné de 15ᶜᶜ d'une solution de carbonate de soude au dixième, mis au frais et filtré une dernière fois. On le partage en plusieurs petits flacons que l'on remplit entièrement, qu'on bouche hermétiquement et que l'on conserve dans une glacière. — Le réactif s'altère malheureusement assez vite, mais sa préparation est très rapide. (L.-G. de Saint-Martin, *loc. cit.*, p. 266.)

(5) Bertin-Sans et Moitessier, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 1891, et *Bull. Soc. chim.* (3), t. VI, p. 663, 1891.

10^cc de sang, alors même que ce liquide n'en renferme, sous cette forme, que 1/100e de sa quantité totale. Le sang qui peut être obtenu en quantité suffisante, au moyen d'une ventouse, est introduit dans un appareil spécialement construit par l'auteur pour le dosage de petites quantités d'oxyde de carbone. Le sang est décomposé par l'acide tartrique, et l'oxyde de carbone qui se dégage, débarrassé de l'acide carbonique et de l'oxygène, est finalement mis en contact avec une dilution sanguine qui a été soigneusement réduite par l'action du vide, à 38°, et d'un courant d'hydrogène. Dans ces conditions, elle présente un pouvoir absorbant maximum pour l'oxyde de carbone. Le liquide ainsi obtenu est examiné au spectroscope, comme il a été dit plus haut. En outre, on peut, au spectrophotomètre, doser côte à côte l'hémoglobine oxycarbonée et l'oxyhémoglobine, après avoir convenablement dilué avec de l'eau.

On peut enfin *extraire l'oxyde de carbone en nature*. Pour cela, le sang est soumis à l'action du vide de la pompe à mercure et traité à la température de 65° environ par son volume d'une solution saturée à froid d'acide tartrique (L.-G. de Saint-Martin), ou par de l'acide pyroligneux à 8° (Gréhant). Le dispositif opératoire peut varier (1). Celui qu'a adopté récemment L.-G. de Saint-Martin paraît donner des résultats d'une très grande précision. L'oxyde de carbone recueilli, débarrassé de l'acide carbonique et de l'oxyde de carbone, peut être absorbé par le chlorure cuivreux acide qui ne laisse plus qu'un résidu d'azote ou condensé au contraire dans un peu d'une dilution sanguine, et caractérisée au spectroscope.

HÉMOGLOBINE OXYAZOTIQUE.

Hoppe-Seyler (2) a observé, dès 1866, que lorsqu'on fait passer un courant de bioxyde d'azote à travers une solution d'oxyhémoglobine maintenue à l'abri du contact de l'oxygène, les deux bandes d'absorption entre D et E conservent la même position, mais deviennent un peu plus pâles. Il en avait conclu que le gaz oxyazotique n'agit pas sur l'oxygène faiblement combiné à la matière colorante. Mais, Hermann (3) fit voir peu après que le bioxyde d'azote se combine au contraire facilement à l'hémoglobine, en déplaçant l'oxygène de sa combinaison, que même l'hémoglobine oxycarbonée est facilement dédoublée avec substitution du bioxyde d'azote à l'oxyde de carbone.

Préparation. — Du sang saturé par du bioxyde d'azote, puis traité comme il a été dit pour la préparation de l'oxyhémoglobine ou de l'hémoglobine oxycarbonée, fournit l'hémoglobine oxyazotique à l'état cristallisé.

Propriétés. — Cette combinaison se présente, d'après Hermann, en cristaux

(1) On peut employer l'appareil classique de Gréhant ou celui d'Ogier (Brouardel et Ogier, *Le Laboratoire de toxicologie*, Paris, 1891, p. 26), ou enfin celui de L.-G. Saint-Martin (*loc. cit.*, p. 252).

(2) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.* Berlin, 1866, p. 204.

(3) L. Hermann, *Med. Centralbl.*, 1864, p. 819.

isomorphes avec ceux de l'oxyhémoglobine et de l'hémoglobine oxycarbonée correspondantes. La solution aqueuse a la même couleur rouge clair que celle de l'hémoglobine oxycarbonée, mais sans présenter le même ton bleuâtre. Cette différence s'observe plus nettement encore entre les sangs oxycarboné et oxyazotique. Au spectroscope, les phénomènes sont à peu près ceux que présente l'oxyhémoglobine, mais, à égale concentration, les deux bandes d'absorption entre D et E sont sensiblement plus pâles pour l'hémoglobine oxyazotique. Il résulte de là qu'en diluant progressivement du sang oxygéné et du sang oxyazotique, on saisit, dans la façon dont les deux spectres vont en s'éclaircissant, des différences très manifestes (1).

Les réducteurs, tels que le sulfure d'ammonium, ne modifient pas ce spectre. Les gaz indifférents (l'hydrogène, l'azote, etc.), déplacent très difficilement le bioxyde d'azote (voy. p. 57).

HÉMOGLOBINE CARBONIQUE.

La combinaison de l'hémoglobine avec l'acide carbonique (*carbo-hémoglobine* de Chr. Bohr), a été étudiée d'abord par S. Torup (2), puis par Chr. Bohr (3), qui a décrit diverses variétés β, γ, δ, de *carbohémoglobine*.

Si l'on agite avec de l'acide carbonique une solution d'hémoglobine soigneusement débarrassée d'oxygène par l'action du vide, on observe qu'il se produit toujours un précipité blanchâtre, floconneux, qui ne se redissout plus par le départ de l'acide carbonique et qui est l'indice d'une décomposition partielle de l'hémoglobine. Le spectre du liquide séparé de ce précipité ressemble beaucoup à celui de l'hémoglobine réduite, mais une étude spectrophotométrique attentive permet de saisir néanmoins des différences notables. L'hémoglobine carbonique absorbe plus fortement les rayons verts et vert-bleu; il résulte de là que la bande unique entre D et E est un peu déplacée vers le violet. S. Torup a trouvé le centre de la bande de l'hémoglobine à $\lambda = 559,2$ et celui de la bande l'hémoglobine carbonique à $\lambda = 553,3$.

Si l'on insiste avec l'action de l'acide carbonique, le précipité signalé plus haut va en augmentant, jusqu'à ce que, finalement, le liquide devienne complètement incolore, en même temps qu'il se dépose un précipité coloré ayant à peu près les réactions spectroscopiques de la parahémoglobine de Nencki. Hammarsten (4) se demande, à ce propos, si la combinaison produite par l'acide carbonique n'est pas plutôt de l'*hémochromogène carbonique*.

Quoiqu'il en soit, Chr. Bohr a décrit trois variétés de carbohémoglobines, obtenues en faisant agir le gaz carbonique sur des dissolutions absolument

(1) Hoppe-Seyler, *loc. cit.*, p. 207.

(2) S. Torup, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 119, 1887.

(3) Chr. Bohr, *Études sur les combinaisons du sang avec l'acide carbonique*, Académie royale danoise, 9 mai 1890, et *Physiol. Centralb.*, t. IV, p. 249, 1890.

(4) Hammarsten, *Lehrbuch d. physiol. Chem.*, Wiesbaden, 1891, p. 61.

exemptes d'alcali. Ces combinaisons fixent respectivement, pour une pression d'acide carbonique de 30 millimètres de mercure, et à 18°, 1cc,2 — 2cc,6 — 5cc,2 de CO^2 par gramme d'hémoglobine et présentent chacune une courbe de dissociation caractéristique. Le même auteur a étudié, à l'aide d'un appareil particulier, la manière dont l'acide carbonique se comporte vis-à-vis de l'hémoglobine en présence de l'oxygène. Il a constaté ainsi : 1° que la quantité d'acide carbonique fixée par l'hémoglobine n'est pas influencée par la présence de l'oxygène; 2° que l'hémoglobine peut fixer simultanément de l'acide carbonique et de l'oxygène; que, dans ces conditions, l'oxygène peut être fixé dans les proportions ordinaires, mais que son absorption est en général un peu moindre qu'en l'absence de l'acide carbonique.

Les légères différences que l'on observe entre le spectre de l'hémoglobine et celui de l'hémoglobine carbonique, semblent indiquer que l'acide carbonique est fixé par le noyau coloré de la molécule hemoglobine, mais que cette fixation se fait en un autre lieu que celle de l'oxygène, puisque l'absorption de ce dernier gaz peut se faire dans les mêmes conditions qu'en l'absence d'acide carbonique.

AUTRES COMBINAISONS DE L'HÉMOGLOBINE.

Hémoglobine acétylénique. — Liebreich (1) a décrit, en 1868, une combinaison de l'hémoglobine avec l'acétylène. Ce corps se dissocie très facilement en ses deux composants; le sulfure d'ammonium le ramènerait à l'état d'hémoglobine. Ses dissolutions présentent le même aspect que celles de l'hémoglobine oxycarbonique.

Hémoglobine cyanhydrique (2). — Lorsqu'à une dissolution suffisamment concentrée d'hémoglobine ou de globules sanguins, on ajoute de l'acide cyanhydrique concentré, et qu'on refroidit au-dessous de 0° après avoir ajouté de l'alcool, on obtient une cristallisation qui présente les mêmes apparences qu'en l'absence d'acide cyanhydrique.

Ces cristaux, soumis à des recristallisations successives, ne perdent par leur acide cyanhydrique. Même desséchés au-dessus de l'acide sulfurique, ils fournissent, lorsqu'on les chauffe avec un peu d'acide sulfurique étendu, un distillat contenant de l'acide prussique.

L'acide cyanhydrique entre donc évidemment en combinaison chimique avec l'hémoglobine et semble même donner à cette dernière une stabilité plus grande car, pendant la filtration, toujours très lente, des dissolutions d'hémoglobine cyanhydrique, on n'observe pas, sur les bords du filtre, cette coloration brune, indice d'un commencement d'altération du produit, et qu'il est si difficile d'éviter avec l'oxyhémoglobine.

(1) Liebreich, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch*,, 1868, p. 220.
(2) Hoppe-Seyler, *Med. Chem. Untersuch.* Berlin, 1866, p. 206.

Il est remarquable de voir qu'au spectroscope, on ne saisit, pour n'importe quel degré de concentration, aucune différence entre le dérivé cyanhydrique et l'oxyhémoglobine.

L'hémoglobine cyanhydrique donne avec l'eau oxygénée une réaction curieuse. Sa dissolution, additionnée d'eau oxygénée, se dédouble aussitôt en *cyanohématine* et en une matière albuminoïde, sans qu'il se dégage de l'oxygène. Avec l'oxyhémoglobine, au contraire, la réaction est toute différente. Schönbein a montré, en effet, que l'eau oxygénée est instantanément décomposée en oxygène et en eau, tandis que l'oxyhémoglobine reste inaltérée (1).

Preyer (2) a décrit encore une combinaison de l'hémoglobine avec le *cyanure de potassium*, mais Hoppe-Seyler (3) conteste l'existence d'un tel composé.

MÉTHÉMOGLOBINE.

Cette substance a été signalée d'abord, par Hoppe-Seyler (4), en 1864, comme produit de la décomposition spontanée de l'oxyhémoglobine au contact de l'air. Il se forme, dans ces conditions, une matière colorante brune, fort analogue, au point de vue optique, à l'hématine, mais se distinguant de cette dernière par sa propriété d'être coagulable par la chaleur et par sa facile solubilité dans l'eau. Hoppe-Seyler lui donna peu après le nom de méthémoglobine (1865); puis, revenant sur sa première opinion (5), il envisagea le nouveau produit comme de l'hématine maintenue en dissolution par un peu d'oxyhémoglobine non décomposée ou d'albumine. La même matière colorante fut trouvée quelques années après par A. Gamgee (6) dans le sang des animaux empoisonnés par le nitrite d'amyle, et par Sorby (7) qui d'ailleurs dès 1865 avait décrit, sous le nom de *cruorine brune* des vieilles taches de sang, une substance qu'il identifia plus tard (1890) avec la méthémoglobine de Hoppe-Seyler. Dans l'intervalle, Preyer (8) s'était efforcé de démontrer que la méthémoglobine est un individu chimique bien défini, et cette opinion, d'abord combattue par Hoppe-Seyler, finit par être généralement acceptée. A partir de 1876, la question de la méthémoglobine passe à l'ordre du jour et de nombreux travaux se succèdent à de courts intervalles, surtout en Allemagne. On constate alors que la méthémoglobine ne se produit pas seulement par la décomposition spontanée de l'oxyhémoglobine ou en présence de petites quantités d'acides, mais qu'elle prend naissance aussi sous l'influence des agents oxydants, tels que le permanganate de potassium, le chlorate

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin 1881, p. 384.

(2) Preyer, *Die Blutkrystalle*, Iéna, 1871, p. 153.

(3) Hoppe-Seyler, *Med. Chem. Untersuch.*, Berlin, 1867, p. 207.

(4) Hoppe-Seyler, *Centralb. f. d. Med. Wissensch.*, 1864, n° 53.

(5) Hoppe-Seyler, *Med. Chem. Untersuch.*, Berlin, 1868, p. 378.

(6) A. Gamgee, *Proceedings of the royal Society of Edimburgh*, 1866-67, t. VI, p. 109.

(7) Sorby, *Quart. Journ. of Microscop. Science*, 1865, p. 205 et 1870, p. 400. — Voy. aussi : Ray Lankaster, *ibid.*, 1870, p. 402.

(8) Preyer, *Pflüger's Arch.*, t. I, p. 395, 1868.

de potassium, l'hypochlorite de sodium, le ferricyanure de potassium, l'iode, etc., ou encore sous l'action d'un grand nombre de corps organiques et surtout de substances de la série aromatique (nitrobenzine, aniline, toluidines, acétanilide, phénacétine, pyrocatéchine, hydroquinone, bleu de méthylène, kairine, etc.).

En même temps s'agite la question si longtemps controversée de savoir si la méthémoglobine est un peroxyde ou, au contraire, un sous-oxyde de l'oxyhémoglobine, question étroitement liée à un problème de spectroscopie qui est la détermination exacte du spectre de la méthémoglobine. On dira dans un instant la solution que comportent aujourd'hui ces divers problèmes (1).

Modes de production et de préparation de la méthémoglobine.

La méthémoglobine est un produit de la décomposition spontanée de l'oxyhémoglobine. On la trouve dans les anciens foyers d'extravasation sanguine, dans certains kystes, dans des tumeurs de l'ovaire, dans certaines urines pathologiques, dans les taches de sang anciennes (2). Elle se produit également dans l'action des acides sur le sang. Une partie de l'oxygène primitivement fixé à l'état d'oxyhémoglobine passe alors, au moment de la formation de la méthémoglobine, à l'état de combinaison stable, non dissociable par le vide. Il résulte de là que la pompe à mercure ne fournit plus qu'une partie de l'oxygène contenu dans le sang. Ce fait, d'abord signalé par L. Meyer (3), est dû uniquement à la production de méthémoglobine. L'acide carbonique, si son action est suffisamment prolongée, et les alcalis, provoquent également l'apparition de la méthémoglobine dans le sang.

L'oxyhémoglobine est rapidement transformée en méthémoglobine par l'action de l'ozone, du chlorate de potasse, du permanganate de potassium, de l'hypochlorite de sodium, des nitrites, de l'iode dissout dans l'iodure de potassium, du ferricyanure de potassium, du nitrate d'argent (4).

La plupart de ces corps sont des oxydants; mais la méthémoglobine peut aussi prendre naissance sous l'action de certains agents réducteurs. Une lame de palladium, chargée d'hydrogène, transforme, à l'abri de l'oxygène, une solution d'oxyhémoglobine en méthémoglobine (Hoppe-Seyler). Il se produit encore de la méthémoglobine sous l'action de la nitrobenzine, de l'aniline, des toluidines, de l'acétanilide, de la pyrocatéchine, de l'hydroquinone, du pyrogallol, de la térébenthine, de la kairine, de la thalline, du bleu de méthylène, de la pyrodine, etc. (5).

(1) Nous empruntons ce court historique au travail très étendu et très complet de H. Bertin-Sans sur la méthémoglobine, et auquel nous renvoyons le lecteur pour de plus amples détails (H. Bertin-Sans, *Thèse de la Faculté de médecine de Montpellier*, 1888).

(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 391.

(3) L. Meyer, *Zeitschr. f. rat. Med.*, nouvelle suite, t. VIII, p. 256.

(4) Jäderholm, *Maly's Jahresb.*, t. VI, p. 86, 1876. — Marchand, *ibid.*, t. IX, p. 96, 1879. — Weil et Anrep, *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 165, 1880. — Saarbach, *ibid.*, t. XII, p. 131, 1882. — Bertin-Sans, *loc. cit.*, p. 33 et suiv.

(5) Starkow, *Virchow's Arch.*, t. LII, p. 464, 1870. — Lewin, *Vichow's Arch.*, t. LXXVI, p. 443, 1879. — Weil et Anrep, *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 165, 1880. — Combemale, *Compt.*

Ces divers composés agissent tous assez rapidement sur l'oxyhémoglobine dissoute dans l'eau. Leur action sur l'oxyhémoglobine encore fixée dans le globule est au contraire variable. Aussi longtemps que le globule est intact, il n'y aurait pas d'après von Mering (1), production de méthémoglobine; celle-ci ne commencerait que lorsque le globule est détruit.

L'action de ces agents présente d'ailleurs un tableau différent, selon qu'on les étudie *in vitro* ou dans leurs effets sur l'organisme, et, sur ce dernier point, l'accord est souvent loin d'être complet. Hayem (2) divise en deux classes les substances qui provoquent la formation de la méthémoglobine. Les unes, telles que le chlorhydrate de kairine, le nitrite d'amyle, transforment l'oxyhémoglobine en méthémoglobine dans l'intérieur des globules, mais sans détruire ces derniers. Les autres exercent sur les globules une action destructive; elles peuvent se subdiviser en trois groupes. Le premier groupe comprend des substances qui, comme le nitrite de sodium, l'acide pyrogallique, le permanganate de potassium, l'acide osmique, dissolvent rapidement un certain nombre de globules et transforment en méthémoglobine l'oxyhémoglobine dissoute, comme aussi celle qui se trouve encore dans les globules non détruits. Les chlorates forment un deuxième groupe. Ces sels sont sans action nuisible à petite dose, car ils agissent lentement et sont éliminés avant d'avoir pu produire des effets sensibles; à doses moyennes, ils dissolvent des globules, provoquent l'apparition de méthémoglobine dans le plasma; à doses élevées, enfin, ils forment de la méthémoglobine dans les hématies mêmes. Le type des substances du troisième groupe est le ferricyanure de potassium, qui ne dissout pas les globules, ne provoque pas l'apparition de méthémoglobine globulaire, et ne peut transformer que l'oxyhémoglobine dissoute (3).

Préparation. — Une dissolution concentrée d'oxyhémoglobine de sang de porc, ou plus simplement de globules, est additionnée d'un peu de ferricyanure de potassium (deux fragments de la grosseur d'un grain d'orge pour 500^{cc} de liquide). On agite jusqu'à ce que la couleur soit devenue brune, puis on refroidit à 0° et on ajoute le 1/4 du volume d'alcool absolu également refroidi.

Le liquide, placé dans un mélange réfrigérant, abandonne bientôt une grande quantité de cristaux aiguillés bruns. Ces cristaux sont redissous dans la quantité minima d'eau à 40° et soumis à une nouvelle cristallisation. — Les sangs de cheval et de chien se prêtent également très bien à cette préparation (4).

Pour la préparation en petit des cristaux de méthémoglobine, on peut, suivant Halliburton (5), agiter quelques centimètres cubes de sang défibriné avec du nitrite d'amyle (quelques gouttes). Le mélange, qui prend une teinte acajou, est

rend. de la Soc. de Biol., t. XLIII, p. 300, 1891. — Quinquaud, *ibid.*, 3 mai 1884, et 10 mai 1884. — A. Conscience, *Thèse de Paris*, 1884.

(1) Von Mering, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 186.

(2) Hayem, *Compt. rend.*, t. CII, p. 698.

(3) Le lecteur trouvera dans le travail déjà cité de Bertin-Sans, p. 72, de plus amples détails sur la méthémoglobine dans l'organisme.

(4) Hüfner et Otto, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 65, 1882-1883. — Hüfner, *ibid.*, t. VIII, p. 366, 1883-1884.

(5) Halliburton, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, 111, 1886.

étendu en couche mince sur une lamelle porte-objet et recouvert d'une autre lamelle. Il se forme aussitôt une abondante cristallisation. Halliburton a obtenu ainsi des cristaux de méthémoglobine avec du sang de cobaye, d'écureuil, de rat.

Propriétés physiques et chimiques de la méthémoglobine.

Les cristaux de méthémoglobine de chien ont la même forme que ceux d'oxyhémoglobine; ce sont des aiguilles ou de longs prismes de 1/2 millimètre ou plus. Avec le sang de cheval, Hammarsten a obtenu des prismes rouge grenat réguliers, hexagonaux, de plus de 1^{mm} de diamètre. Ceux du sang de porc sont de fines aiguilles brunes, un peu fauves; enfin, le sang de cobaye fournit des tétraèdres, et les sangs d'écureuil et de rat des lamelles à six faces et des prismes rhomboïdaux. Les cristaux de méthémoglobine de sang de chien, qui ont été spécialement étudiés par Jäderholm, jouissent de la double réfraction. D'après Hüffner et Otto, les cristaux du sang de porc, desséchés sur l'acide sulfurique, perdent, à 115°, 12 p. 100 d'eau.

La méthémoglobine est, en général, moins soluble dans l'eau que l'oxyhémoglobine correspondante. Celle du sang de porc se dissout à 0°, à raison de $5^{gr},851$ pour 100^{cc} d'eau. La méthémoglobine est insoluble dans l'alcool et dans l'éther, et ces deux véhicules la conservent pour ainsi dire indéfiniment à l'état cristallisé; mais ces cristaux, mis en contact avec de l'eau, passent aussitôt à l'état amorphe (1).

La méthémoglobine a un pouvoir colorant beaucoup moins intense que l'oxyhémoglobine. Ses dissolutions aqueuses ont une couleur jaune rougeâtre quand elles sont diluées, rouge brun quand elles sont concentrées. Leur mousse a une couleur sépia assez caractéristique, mais l'agitation à l'air ne modifie pas la coloration du liquide. Les dissolutions sont assez stables ; toutefois, par un long repos, il se sépare un précipité ; puis le liquide, continuant à se décomposer, prend une couleur brun verdâtre et une consistance gélatineuse. — Les solutions alcalines de méthémoglobine ont une couleur franchement rouge ; elles présentent aussi, comme on va le voir, un spectre différent.

Spectre d'absorption et constantes spectrophotométriques de la méthémoglobine. — Dès l'époque des premiers travaux sur la méthémoglobine, des discussions très vives se sont élevées au sujet du spectre d'absorption de cette substance. On verra, en effet, plus loin, que c'est uniquement d'après des réactions spectrales que l'on a considéré la méthémoglobine soit comme un peroxyde, soit, au contraire, comme un produit de réduction partielle de l'oxyhémoglobine.

Lorsqu'on traite une solution sanguine par du ferricyanure de potassium par exemple, on voit que le spectre de l'oxyhémoglobine se transforme en un spectre à quatre bandes, très analogue à celui de l'hématine en solution acide (voy. plus loin). Ces bandes sont situées : la première entre C et D, plus près de C ; la seconde et la troisième entre D et E et occupant presque complètement la position

(1) Lachowicz et Nencki, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XVIII, p. 2129.

des deux bandes de l'oxyhémoglobine; la quatrième enfin (qui n'est pas signalée par tous les auteurs), entre E et F et séparée par un espace très peu éclairé de l'extrémité violette obscure du spectre. Or, on a discuté pendant fort longtemps la question de savoir si les deux bandes situées entre D et E et qui pâlissent sensiblement sitôt après l'addition du ferricyanure appartiennent en propre à la méthémoglobine, ou sont dues au contraire à un reste d'oxyhémoglobine non altérée. On ne reproduira pas ici le long débat qui s'est engagé à ce sujet (1), ni les expériences très variées qui ont été successivement produites. Notons simplement qu'il est, en général, admis aujourd'hui que le spectre de la méthémoglobine acide (2), telle qu'on l'obtient par exemple en faisant réagir le ferricyanure sur une solution d'oxyhémoglobine, est un spectre à quatre bandes. Par l'addition d'un alcali, ce spectre se modifie profondément et se transforme en un spectre à trois bandes.

Spectre de la méthémoglobine acide. — C'est le spectre à quatre bandes, visible bien entendu pour une épaisseur ou un degré de dilution convenablement choisis. La bande dans le rouge, plus près de C que de D, est la plus foncée et la plus nette. Son centre répond à $\lambda = 633$ millionièmes de millimètre. Les deux bandes entre D et E sont beaucoup plus estompées et moins sombres que celles que fournit, toutes choses égales d'ailleurs, la solution d'oxyhémoglobine dont on est parti; la première, moins foncée, très voisine de D par son bord gauche, a son centre à $\lambda = 580$; la seconde, plus sombre et plus large, atteint ou dépasse E par son bord droit et a son milieu à $\lambda = 538{,}5$. Enfin la dernière (bande IV), très large, très estompée n'est visible que dans les dissolutions assez étendues; son bord droit est alors séparé de l'extrémité violette obscure du spectre par un espace à peine éclairci. Son centre répond à $\lambda = 500$ (3). Lorsqu'on dilue progressivement la solution ou qu'on diminue son épaisseur, les bandes II et III disparaissent presque simultanément, la bande III, qui est la *plus foncée*, diminuant plus rapidement d'intensité que II, tandis que pour l'oxyhémoglobine c'est la bande voisine de E qui paraît la *moins foncée* et qui disparaît la première, alors que la bande voisine de D persiste encore nettement. Une autre expérience intéressante, due à Bertin-Sans, et qui montre que les bandes II et III appartiennent bien en propre à la méthémoglobine, consiste à transformer devant le spectroscope une solution d'hémoglobine oxycarbonée en méthémoglobine. On sait que les deux bandes de la combinaison oxycarbonée sont situées un peu plus à droite que celles de l'oxyhémoglobine. Or, au moment de la transformation à l'aide du ferricyanure, on voit ces deux bandes s'estomper et se déplacer légèrement vers le rouge en même temps qu'apparaissent la bande du rouge et celle du bleu. Si la solution de méthémoglobine ainsi obtenue est traitée par le sulfure ammoniaque, on voit se reproduire le spectre de

(1) Voy. les travaux déjà cités de Hoppe-Seyler, Sorby, Lankaster, Preyer, Jaderholm, Marchand, Saarbach, etc., et en particulier le travail d'ensemble de Bertin-Sans.

(2) Les solutions de méthémoglobine sont en effet légèrement acides au papier. On y trouve des traces d'acides organiques, tels que de l'acide formique, de l'acide butyrique, etc. Ces acides sont peut être dus à la décomposition de l'oxyhémoglobine (Hoppe-Seyler).

(3) Bertin-Sans, *loc. cit.*, p. 93. — Ces mesures concordent très bien avec celles de Jäderholm.

l'hémoglobine oxycarboné. Or, il paraît rationnel d'admettre que si les deux bandes II et III du spectre de la méthémoglobine étaient réellement dues à un reste d'oxyhémoglobine non décomposée, ces deux bandes devraient occuper la place de celles de l'hémoglobine oxycarbonée, lorsqu'au lieu de l'oxyhémoglobine on emploie, pour obtenir la méthémoglobine, l'hémoglobine oxycarbonée (1).

L'étude quantitative du spectre de la méthémoglobine acide a été faite par Bertin-Sans. Au niveau de la bande I, la quantité de lumière transmise est de 18,5 p. 100 ; au niveau de II, de 20 p. 100 ; au niveau de III, de 4 p. 100 seulement de la lumière incidente.

D'après Hüfner et Otto, les rapports d'absorption A_m et A'_m pour les régions spectrales D 11 E — D 32 E et D 53 E — D 63 E, sont :

$$A_m = 0,002602$$
$$A'_m = 0,001014.$$

Ces valeurs combinées avec celles de A_0 et A'_0 ont permit aux auteurs de doser simultanément l'oxyhémoglobine et méthémoglobine dans les liquides sanguins.

Spectre de la méthémoglobine alcaline. — Lorsqu'à une solution de méthémoglobine acide on ajoute un peu de potasse ou d'ammoniaque, on voit les bandes II et III se foncer de plus en plus, tandis que la bande I du rouge disparaît très

(1) Jäderholm a constaté que si l'on fait passer à travers une solution de méthémoglobine présentant le spectre à quatre bandes, un courant d'hydrogène pur, cette solution prend peu à peu une coloration rouge et présente le spectre de la méthémoglobine alcaline. Ce phénomène se produit alors même que l'hydrogène a passé à travers un tube à boules rempli d'acide sulfurique. Si l'on agite énergiquement à l'air la solution ainsi modifiée, on réussit souvent à la faire redevenir brune et à lui faire présenter de nouveau le spectre à quatre bandes. Jäderholm a proposé plusieurs hypothèses pour expliquer ce singulier phénomène (Jäderholm, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 113, 1884).

Il convient de faire remarquer, en outre, que l'existence d'un spectre à quatre bandes pour la méthémoglobine acide est encore contestée de divers côtés. En abandonnant en tube scellé, avec un peu d'air, des dissolutions de méthémoglobine, T. Araki a constaté que la putréfaction fait disparaître d'abord les bandes II et III, c'est-à-dire celles qui pourraient être rapportées à l'oxyhémoglobine. Ces deux bandes se confondent peu à peu en une seule ; si, à ce moment, on agite le liquide avec l'atmosphère sur-jacente, on voit reparaître les deux bandes II et III. Ce n'est qu'au bout d'un assez grand nombre de jours, et lorsque l'agitation du liquide cesse définitivement de faire reparaître les bandes II et III, que la bande I dans le rouge faiblit à son tour et disparaît. Araki conclut de ces observations que le spectre à quatre bandes est un spectre complexe. Par une voie différente, P. Dittrich est arrivé à des conclusions analogues. Il prépare de la méthémoglobine en traitant une solution sanguine par le double de son volume d'une solution saturée à froid de sulfate d'ammonium, puis abandonnant le liquide filtré à la cristallisation dans des vases plats. La masse qui cristallise d'abord se compose surtout d'oxyhémoglobine, mais par le contact de l'air et surtout par de nouvelles cristallisations, elle se transforme peu à peu en méthémoglobine. La purée cristalline que l'on obtient finalement, encore imprégnée de sel, peut être conservée indéfiniment. Ce produit présente une bande dans le rouge à $\lambda = 632$; c'est la bande I des auteurs. Une deuxième bande très indistincte est visible vers $\lambda = 579$. Elle correspondrait à la bande II des auteurs ; son bord droit est difficile à saisir, et pour une dilution convenable, la bande I seule demeure visible. Quant aux bandes III et IV, l'auteur n'a jamais pu les observer (T. Araki, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 405, 1890. — P. Dittrich, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIX, p. 247, 1891).

rapidement ainsi que la bande IV du bleu. En même temps on voit apparaître une nouvelle bande entre C et D, tout près de D. La solution a pris alors une couleur rouge. Le spectre de la méthémoglobine alcaline est donc constitué par trois bandes : la première, peu foncée, a son milieu à $\lambda = 603$ millionièmes de millimètre ; elle occupe à peu près l'espace clair qui sépare les bandes I et II de la méthémoglobine acide. La deuxième, plus foncée que la précédente, n'est cependant pas très noire. Son milieu correspond à $\lambda = 578,5$ et, à concentration égale, son bord droit s'avance plus vers le rouge que celui de la bande II de la méthémoglobine acide ; la troisième, peut-être un peu plus foncée que la seconde, a son milieu à $\lambda = 538,5$.

Propriétés chimiques de la méthémoglobine. — Les solutions de méthémoglobine sont coagulées par la chaleur ; la matière colorante est complètement précipitée et du caillot on peut extraire de l'hématine.

Soumise à l'action du vide, la méthémoglobine ne céde point d'oxygène. Elle n'en cède pas non plus sous l'action d'un courant d'hydrogène ou d'oxyde de carbone. Mais d'après Hüfner et Külz (1), le bioxyde d'azote déplace de l'oxygène, qui est aussitôt fixé par l'excès du bioxyde, et il se forme de l'hémoglobine oxyazotique que ces auteurs ont caractérisé par l'étude photométrique de son spectre d'absorption. La méthémoglobine se distingue donc nettement de l'oxyhémoglobine par la stabilité de sa molécule. Cependant la putréfaction, l'action des réducteurs, tels que le sulfure d'ammonium, l'hydrosulfite de soude, l'indigo blanc, transforment la méthémoglobine en hémoglobine (2), qui, agitée à l'air, reproduit de l'oxyhémoglobine.

Lorsque l'on prépare une dissolution de méthémoglobine en transformant à l'aide du ferricyanure une solution d'hémoglobine oxycarbonée on obtient, comme on l'a dit plus haut, de la méthémoglobine ordinaire et non point, comme l'ont pensé Weil et Anrep (3), une méthémoglobine oxycarbonée. L'oxyde de carbone devenu libre reste physiquement dissout dans le liquide. Si l'on fait agir ensuite un réducteur, la méthémoglobine est transformée en hémoglobine ; mais lorsqu'on agite alors la dissolution à l'air, ce n'est pas l'oxygène qui est fixé mais l'oxyde de carbone resté dans la dissolution. C'est donc le spectre de l'hémoglobine oxycarboné qu'on voit reparaître (Bertin-Sans et Moitessier) (4).

Le sous-acétate de plomb précipite la méthémoglobine ; le précipité est soluble dans un excès de réactif (Hoppe-Seyler). Le nitrate d'argent, le chlorure mercurique précipitent également la méthémoglobine.

En présence des acides et des alcalis forts, la méthémoglobine est transformée en hématine et en une matière albuminoïde. La poudre de zinc et l'amalgame de sodium décomposent également la méthémoglobine ; il se forme, d'après Otto, des substances incolores que l'on peut obtenir à l'état cristallin.

(1) Hüfner et Külz, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 366, 1882-83.
(2) D'après Jäderholm et d'autres auteurs, on obtiendrait, par la réduction ménagée de la méthémoglobine, d'abord de l'oxyhémoglobine, puis de l'hémoglobine.
(3) Weyl et Anrep, *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 165, 1880.
(4) Bertin-Sans et Moitessier, *Bull. Soc. Chim.* (3), t. VI, p. 259, 1891.

Constitution de la méthémoglobine. — On a beaucoup discuté sur les relations de composition qui existent entre la méthémoglobine et l'oxyhémoglobine (voy. plus haut). D'après Hüfner et Otto (1), la méthémoglobine et l'oxyhémoglobine (du sang de porc) présentent sensiblement la même composition centésimale, ainsi que le montre le tableau suivant :

	Oxyhémoglobine. (Porc.)	Méthémoglobine. (Porc.)
	p. 100	p. 100
Carbone	54,17	53,99
Hydrogène	7,38	7,13
Azote	16,23	16,19
Soufre	0,66	0,66
Fer	0,43	0,45
Oxygène	21,36	21,58

C'est cette grande similitude de composition qui suggéra à Hüfner et Otto l'hypothèse suivante relativement à la constitution de la méthémoglobine. Cette substance ne différerait de l'oxyhémoglobine que par le mode de fixation de l'oxygène déplaçable par les réducteurs. L'hémoglobine fixe la même quantité d'oxygène pour se transformer en oxyhémoglobine ou en méthémoglobine, mais dans le premier cas cet oxygène est plus faiblement lié à la molécule que dans le second. Les expériences nouvelles et intéressantes que Hüfner, Otto et Külz ont produit à ce sujet donnent à cette hypothèse un très grand caractère de vraisemblance et ont positivement mis fin à la longue polémique qui s'était engagée à ce sujet. Dans toutes les expériences antérieures le problème était resté purement spectroscopique. Il s'agissait de constater, par exemple, si dans la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine on peut constater ou non l'apparition transitoire du spectre de l'oxyhémoglobine. On ne retracera pas ici les expériences extrêmement nombreuses qui ont été faites à ce sujet et à la suite desquelles on a considéré la méthémoglobine soit comme un produit d'oxydation de l'hémoglobine moins élevé que l'oxyhémoglobine (Hoppe-Seyler, Marchand, Weyl, Anrep, Henninger, etc.), soit comme un peroxyde de l'hémoglobine (Sorby, Jœderholnes, etc.). Hüfner et ses élèves (2) se sont, au contraire, efforcés d'aborder le problème plus directement. Ils ont constaté d'abord que lorsque dans une dissolution d'oxyhémoglobine on provoque une transformation partielle de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine, la quantité d'oxygène qui reste déplaçable par la pompe à mercure correspond exactement à la quantité d'oxyhémoglobine dosée dans le mélange à l'aide du spectrophotomètre (Otto). Ils ont essayé, en outre, de mesurer indirectement la quantité d'oxygène que perd la méthémoglobine en se transformant en hémoglobine. A cet effet, ils ont transformé des quantités connues de méthémoglobine en hémoglobine oxyazotique par l'action du bioxyde d'azote. L'oxygène déplacé se porte sur le bioxyde d'azote, le transforme en acides azotique et azoteux, et ce dernier

(1) Hüfner et Otto, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 65, 1882.
(2) J. Otto, *Pflüger's Arch.*, t. XXXI, p. 245, 1883.

peut être dosé par la quantité d'azote qu'il dégage au contact de l'urée. En soumettant à cette série de réactions deux solutions, l'une de méthémoglobine, l'autre d'oxyhémoglobino aussi identiques que possible, Hüfner et Külz (1) ont obtenu de part et d'autre le même volume d'azote. Malgré les critiques dont sont passibles ces expériences (2), l'hypothèse de Hüfner et de ses élèves reste pour l'instant la plus vraisemblable. Elle n'est d'ailleurs en contradiction avec aucun des faits connus.

Ajoutons qu'au cours de ses expériences Otto a constaté que la méthémoglobine est transformée *quantitativement* en hémoglobine par la putréfaction.

Recherche de la méthémoglobine. — D'après Hoppe-Seyler, la séparation de la méthémoglobine et de l'oxyhémoglobine peut être obtenue à l'aide du sous-acétate de plomb qui ne précipiterait que l'oxyhémoglobine. Mais Bertin-Sans soutient que ce réactif précipite simultanément les deux matières colorantes. La recherche de la méthémoglobine dans le sang se fait le plus commodément par voie spectroscopique. Les deux bandes que la méthémoglobine acide ou alcaline présente entre D et E peuvent difficilement servir à cette recherche, car elles sont couvertes dans le sang par celles de l'oxyhémoglobine. Mais la bande 1 du rouge est à elle seule caractéristique par sa position pour la méthémoglobine acide. Elle ne pourrait être confondue qu'avec celle de l'hématine en solution acide. Mais l'hématine n'apparaît en général dans le sang que sous l'action d'agents beaucoup plus énergiques (addition d'acides en quantité relativement considérables, etc.) que ceux qui provoquent l'apparition de méthémoglobine (acides très étendus, ferricyanure, etc.). L'addition des alcalis fait disparaître la bande dans le rouge pour l'hématine comme pour la méthémoglobine, et la bande qui apparaît dans ces conditions un peu à gauche de D, tant pour l'hématine que pour la méthémoglobine alcalines ne permet pas facilement une différenciation de ces deux substances. La bande que l'hématine alcaline présente à gauche de D, et couvrant un peu D, est à la vérité plus large, plus estompée que celle de la méthémoglobine. Son centre est aussi un peu plus près de D que celui de la bande I de la méthémoglobine alcaline, mais ces divers caractères laisseront en général dans l'embarras. L'addition d'un réducteur à la solution alcaline fournira une indication précieuse. La méthémoglobine est transformée dans ces conditions en hémoglobine et l'hématine en hémochromogène. Le spectre de cette dernière matière colorante est très caractéristique (voy. plus loin) et ne laissera aucun doute, si l'on a simplement à distinguer l'hématine de la méthémoglobine. Il n'en est pas absolument de même si, à côté de l'hématine ou de la méthémoglobine, le

(1) Hüfner et Külz, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 366, 1883.

(2) Lambling a indiqué une méthode permettant de mesurer directement la quantité d'oxygène cédée par la méthémoglobine dans sa transformation en hémoglobine. Cette méthode consiste à faire passer un courant d'hydrogène dans une dissolution de méthémoglobine d'un titre connu. Lorsque le liquide est complètement privé d'air, on le fait passer dans le flacon réducteur de l'appareil de Schützenberger pour le dosage de l'oxygène dans le sang à l'aide de l'hydrosulfite. Dans ces conditions, en effet, l'indigo blanc est bleui et la méthémoglobine est ramenée à l'état d'hémoglobine, ainsi que l'auteur s'en est assuré au spectroscope. En titrant l'indigo bleu formé à l'aide de l'hydrosulfite, on peut doser la quantité d'oxygène libérée. Les résultats obtenus par l'auteur confirment ceux de Hüfner et Külz et de Otto (Lambling, *Bul. Soc. de Biol.*, n° du 25 mai, 1888).

liquide contient de l'oxyhémoglobine, ce qui arrive en général dans les recherches sur le sang. Cette dernière est alors réduite à l'état d'hémoglobine, à laquelle vient simplement s'ajouter l'hémoglobine provenant de la réduction de la méthémoglobine. L'hématine au contraire donnera de l'hémochromogène, mais la bande la plus caractéristique de cette substance se confond sensiblement avec la bande de Stockes ; et la seconde bande de l'hémochromogène qui tombe entre E et *b* est beaucoup moins intense et pourra parfois n'être perçue que difficilement.

La meilleure garantie sera finalement fournie par une délimitation exacte de la position de la bande 1 du rouge de la méthémoglobine acide, examen qui sera complété par la mesure des intensités lumineuses au spectrophotomètre. On pourra même reconnaître ainsi, dans un mélange, la présence d'une quantité de méthémoglobine trop faible pour qu'elle puisse provoquer l'apparition d'une bande (1).

DÉRIVÉS DE LA MÉTHÉMOGLOBINE.

Thiométhémoglobine. — Hoppe-Seyler (2) appelle ainsi une matière colorante verte, encore mal connue et qui se produit quand on fait agir l'hydrogène sulfuré libre sur l'oxyhémoglobine ou sur le sang oxygéné. Tandis que les sulfhydrates ou les sulfures alcalins n'agissent sur l'oxyhémoglobine que comme réducteurs — à cette condition, toutefois, qu'ils ne soient pas employés en trop fort excès — l'hydrogène sulfuré libre transforme l'oxyhémoglobine en une matière colorante nouvelle, analogue à la méthémoglobine par ses réactions spectrales et dont la production s'accompagne manifestement d'une fixation de soufre dans la molécule hémoglobine. Ce corps apparaît très vite lorsqu'on fait passer de l'air chargé d'hydrogène sulfuré dans une solution neutre d'oxyhémoglobine. Si, au contraire, la solution est ammoniacale, le sulfhydrate d'ammoniaque qui se produit réduit l'oxyhémoglobine à l'état d'hémoglobine, qui n'est attaquée qu'à la longue par l'hydrogène sulfuré.

L'apparition de la thiométhémoglobine peut être provoquée dans l'intérieur même du globule. Si l'on fait passer un courant d'air mêlé d'hydrogène sulfuré dans du sang défibriné, celui-ci présente bientôt, à la lumière transmise, une couleur rouge sombre en couche épaisse, verte, au contraire, en couche mince, et cette modification de couleur s'accentue fortement si l'on prolonge le courant, sans que la nouvelle matière colorante passe dans le sérum (3). Les globules ainsi altérés ne se dissolvent pas dans les solutions étendues de sel marin, mais sont détruites par l'addition d'eau et d'éther. Ni Hoppe-Seyler, ni Araki n'ont réussi à faire cristalliser la thiométhémoglobine contenue dans ces dissolutions;

(1) Voy. Bertin-Sans, *loc. cit.*, p. 109.

(2) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Untersuch.*, Berlin, 1866, p. 151. — *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 386.

(3) T. Araki, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 412, 1890.

si bien que cette substance n'est guère caractérisée encore que par la couleur et les réactions spectroscopiques de ses dissolutions. Ces réactions sont d'ailleurs les mêmes, que l'on soit parti du sang défibriné ou d'une dissolution d'oxyhémoglobine.

Les dissolutions de thiométhémoglobine sont vert foncé lorsqu'elles ont été produites par une action prolongée du mélange d'oxygène et d'hydrogène sulfuré. Étendues d'eau, elles donnent des précipités fins, de couleur verte et qui se redissolvent par l'addition de très petites quantités de soude. Les acides étendus et même l'acide carbonique reproduisent ce précipité qui, d'ailleurs, n'est pas soluble dans les solutions étendues de sel marin et qui, par conséquent, ne contient aucune substance du groupe des globulines.

Les réactions spectroscopiques pour les dissolutions exemptes d'alcali sont les suivantes, d'après Araki (1). Une première bande assez nette et sombre s'étend de 60 à 68 ($\lambda = 625 - 609$). L'espace de 55 à 60 ($\lambda = 636 - 625$) est légèrement ombré, mais plus clair que l'espace 45-55 ($\lambda = 657 - 636$), et beaucoup plus clair que l'espace 60-68. Il résulte de là que toute la région 45-70 ($\lambda = 657 - 606$) donne l'apparence de deux bandes d'absorption séparées par un espace intermédiaire moins obscurci. Dans la région D-E, on trouve également, même après une action très prolongée du mélange d'hydrogène sulfuré et d'air, des bandes d'absorption qui coïncident soit avec celles de l'oxyhémoglobine, soit avec la bande de l'hémoglobine. Si la solution sanguine est abandonnée à elle-même pendant un certain temps, on trouve au spectroscope la bande de l'hémoglobine, à laquelle succèdent les deux bandes de l'oxyhémoglobine, si on agite le liquide à l'air.

Ce phénomène se produit pour des dissolutions d'oxyhémoglobine ou de sang, qu'elles aient été soumises peu de temps ou, au contraire, pendant très longtemps à l'action du mélange d'oxygène et de gaz sulfhydrique. Ce n'est qu'en prolongeant considérablement l'action du mélange gazeux et en séparant constamment, à l'aide du filtre, les précipités qui se forment successivement, que l'on arrive finalement à obtenir un liquide qui ne présente plus ces bandes. On ne voit plus alors entre D et E et un peu au delà de E, qu'un obscurcissement diffus, un peu plus accentué que celui que l'on observe entre D et la bande du rouge.

Les dissolutions étendues qui présentent ces phénomènes sont vertes. Enfermées à cet état dans des tubes scellés, elles continuent à présenter les mêmes apparences spectroscopiques.

L'addition d'une petite quantité d'alcali ne modifie pas ce spectre. En présence d'un excès d'alcali, une décomposition profonde s'opère, surtout si on élève un peu la température. La plage 45-55 et la plage 55-60 restent inaltérées, mais l'espace 60-70 devient tout à fait clair. En ajoutant un peu de sulfure d'ammonium, on voit apparaître le spectre de l'hémochromogène. Cette réaction démontre que dans la thiométhémoglobine le groupe hémochromogène de

(1) T. Araki, *loc. cit.*, p. 413. — Araki n'indique la position des bandes que d'après l'échelle micrométrique de son appareil, en notant que C = 46, D = 80, E, 125, *b* = 134, F 165 de son échelle. Les longueurs d'onde que nous donnons ci-dessus ont été approximativement déduites par nous de la courbe que l'on peut construire d'après ces indications.

l'hémoglobine s'est probablement conservé intact. Pourtant Araki n'a pas réussi, malgré un grand nombre de tentatives, à préparer des cristaux d'hémine avec la thifométhémoglobine.

C'est à la thiométhémoglobine qu'est due la coloration verdâtre que l'on observe à la surface de la viande pourrie, où l'hydrogène sulfuré produit par la putréfaction et l'oxygène de l'air peuvent agir concurremment sur la matière colorante du sang.

Cyanométhémoglobine. — On a signalé depuis longtemps comme signes caractéristiques de l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique ou les cyanures la remarquable coloration rouge clair des taches cadavériques, et également la très belle coloration rouge clair que présente parfois, dans sa totalité, la muqueuse stomacale. Kobert (1) explique ces phénomènes par la production d'un dérivé particulier de la matière colorante des globules, qu'il appelle *cyanométhémoglobine*. Kobert fait remarquer d'abord que les colorations rouge clair, signalées plus haut, apparaissent précisément dans des régions où l'on pouvait prévoir une formation facile de méthémoglobine. On devait donc se demander si l'acide cyanhydrique n'a pas précisément la propriété de transformer la couleur brune de la méthémoglobine en rouge clair. Or, c'est effectivement ce que l'on constate *in vitro*. Une dissolution de méthémoglobine à 2 p. 100 devient d'un rouge vif magnifique par addition de quelques gouttes d'acide prussique étendu. Au spectroscope on constate que le spectre de la méthémoglobine a disparu ; on ne trouve plus qu'une seule bande entre D et E, occupant à peu près la position de la bande de Stokes, mais à contours beaucoup moins nets. Cette bande unique ne peut pas être rapportée à de l'hémoglobine. Elle ne disparaît pas par agitation à l'air ; même un courant d'air prolongé pendant plusieurs heures ne fait pas reparaître les deux bandes de l'oxyhémoglobine. C'est ce nouveau composé que Kobert appelle cyanométhémoglobine et auquel il rapporte les colorations cadavériques signalées plus haut.

La production de la cyanométhémoglobine est empêchée par de trop grandes quantités de ferricyanure de potassium (qui est la substance la plus fréquemment employée pour la production de la méthémoglobine) ou d'acides libres. L'opération réussit le plus facilement lorsqu'on part de l'oxyhémoglobine cristallisée. La cyanométhémoglobine présente une assez grande stabilité. Elle résiste assez longtemps à la putréfaction et peut être caractérisée encore très facilement dans des cadavres huit jours après la mort. Elle résiste de même nettement aux agents oxydants et même à l'oxygène naissant. Le sulfure d'ammonium est sans action sur elle. Kobert a montré, en outre, que la production de la cyanométhémoglobine est une réaction extrêmement sensible. Il suffit de 0gr,000.003 de CAzH (à une dilution de 3 p. 2.000.000) pour modifier d'une manière caractéristique 1cc d'une dissolution de méthémoglobine à 1 p. 100. La réaction peut servir pour la recherche de l'une ou l'autre des deux substances, et Kobert a fait étudier, par un de ses élèves, l'application de cette réaction à l'étude médico-légale des taches du sang (2).

(1) Kobert, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 443, 1891.

(2) Voy. A. Klein, *Dissert. inaug.*, Dorpat, 1889. — En ce qui concerne l'acide cyanhydrique,

Cholométhémoglobine. — La bile normale des jeunes chiens présente souvent un spectre à trois bandes ayant les mêmes apparences que celui de la méthémoglobine; mais le sulfure d'ammonium est sans action sur les deux bandes situées entre D et E; la bande dans le rouge persiste également, même en présence des alcalis. La matière colorante qui donne un tel spectre n'est donc ni de la méthémoglobine, ni de l'hémoglobine. Wertheimer et Meyer lui ont donné provisoirement le nom de *cholométhémoglobine* (*Arch. de Physiol.* (5), t. I, p. 602).

Méthémoglobine oxycarbonée. — Weyl et Anrep ont admis l'existence d'une méthémoglobine oxycarbonée, qui prendrait naissance, d'après ces auteurs, lorsqu'on traite par du ferricyanure de potassium une dissolution d'hémoglobine oxycarbonée. Mais en réalité il se forme de la méthémoglobine ordinaire; l'oxyde de carbone, devenu libre, reste physiquement dissous dans le liquide (Bertin-Sans et Moitessier) (1).

PRODUITS DE DÉCOMPOSITION DES MATIÈRES COLORANTES DU SANG.

Les deux matières colorantes du sang normal, l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine appartiennent à la catégorie des protéides de Hoppe-Seyler, c'est-à-dire qu'elles fournissent par leur dédoublement un albuminoïde proprement dit, qui, dans l'espèce, est une globuline (2) et une autre substance renfermant tout le fer et qui est une matière colorante.

La matière colorante qui prend naissance dans le dédoublement de l'oxyhémoglobine est connue depuis les travaux déjà anciens de Tiedemann et Gmelin, et surtout de Lecanu (1838); c'est l'*hématine*, dont l'étude présente une importance si considérable au point de vue médico-légal. Le dédoublement de l'hémoglobine dans les mêmes conditions n'a pu être étudié d'une façon précise que beaucoup plus tard, par Stoke (1864) et surtout par Hoppe-Seyler (1870). La matière colorante qui prend naissance dans ces conditions est l'*hémochromogène*. Cette substance se transforme très rapidement au contact de l'air en hématine. L'hémochromogène est donc à l'hématine ce que l'hémoglobine est à l'oxyhémoglobine, et le dédoublement des deux matières colorantes du sang peut être représenté approximativement par le double schéma que voici (3) :

Oxyhémoglobine. { Globuline. / Hématine.   Hémoglobine. { Globuline. / Hémochromogène.

la réaction présente cet avantage que l'acide employé peut être retrouvé intégralement par distillation et servir par conséquent aux autres réactions.

(1) Voy. p. 70.

(2) Cette globuline est encore très peu étudiée. — On peut, par certains artifices, décolorer les cristaux d'oxyhémoglobine et l'on voit alors la matière albuminoïde conserver la forme cristalline de l'oxyhémoglobine qui l'a fournie par sa décomposition. Il suffit pour cela de mettre les cristaux avec de l'alcool dans un dialyseur que l'on entoure d'éther acidifié par l'acide sulfurique (Landois).

(3) Cette réaction de dédoublement est en réalité plus complexe, ainsi qu'on l'a montré plus haut à l'article : *Oxyhémoglobine*.

Cependant, les relations de l'hémochromogène avec l'hématine ne sont point encore établies avec netteté. C'est ainsi que Bertin-Sans et Moitessier ont distingué récemment de l'hématine ordinaire, qu'ils appellent *oxyhématine*, une *hématine réduite* et une *hémochromogène*. On reviendra plus loin sur cette question.

Citons enfin l'opinion de Struve (1) pour qui l'hémoglobine est un mélange d'une matière albuminoïde incolore, dépourvue de fer, avec 5 p. 100 d'*acide hématinique* et d'*acide hémique*, deux pigments ferrugineux qui existeraient dans le sang à l'état de sel (?).

HÉMATINE.

L'hématine (ou oxyhématine) se trouve parfois dans des transudats anciens; elle se produit par l'action dès sucs gastrique et pancréatique sur l'oxyhémoglobine et apparaît par conséquent dans les excréments après ingestion d'aliments riches en sang ou à la suite d'hémorrhagies ayant leur siège dans des parties suffisamment élevées du tube digestif. On en trouve également dans les couches extérieures des calculs urinaires ayant occasionné des hémorrhagies de la vessie. Elle apparaîtrait même en nature dans l'urine, d'après certains auteurs, sous l'action de l'hydrogène arsénié. Huppert (2) l'a trouvé dans l'urine dans un cas d'empoisonnement par l'acide sulfurique. Ajoutons que Lewin et Posner (3) ont montré qu'il se forme de l'hémine dans des urines sanguinolentes portées à la température de 48° environ; il y a décomposition de l'oxyhémoglobine par l'urine acide. Enfin, elle apparaît dans le sang, chez l'animal vivant, sous l'influence de certains toxiques, comme la nitrobenzine, les xanthogènates alcalins et l'hydroxylamine (4).

Préparation de l'hématine.

Les procédés de préparation primitivement employés par Lecanu, Berzélius, Sanson, von Wittich (5) ne fournissent que des produits très impurs. Celui que Hoppe-Seyler a proposé plus tard donne de bien meilleurs résultats, mais son application est longue et fastidieuse.

La méthode suivante, employée par P. Cazeneuve (6), conduit, au contraire, rapidement à un produit très pur. Toutefois, malgré les facilités que présente ce procédé, la préparation de l'hématine reste une opération délicate, et à ren-

(1) Struve, *Journ. f. prakt. Chem.*, 2ᵉ série, t. XXIX, p. 313.

(2) Huppert, *Analyse des Harns*, par Huppert et Thomas, Wiesbaden, 1890, p. 308.

(3) Lewin et Posner, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1887, p. 355.

(4) Lewin, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXV, p. 306, 1889.

(5) Voy. Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, trad. par Schlagdenhauffen, Paris, 1880, t. I, p. 221.

(6) P. Cazeneuve, *Recherches de Chimie médicale sur l'hématine*, Paris, 1876, p. 17.

dement médiocre, si l'on envisage la masse de sang qui doit être mise en traitement. Théoriquement 100gr d'oxyhémoglobine fournissent 4gr,77 d'hématine, si l'on admet une teneur en fer de 0,42 p. 100 et 3gr,75, si l'on admet les nouvelles données de Zinnofsky et Jaquet (0,33 p. 100). Comme 1lit de sang contient à peu près 140gr d'oxyhémoglobine, on voit que le rendement de 5gr d'hématine (à l'état d'hémine) accusé par Schalfejew (voy. note 1, p. 83), pour 1lit de sang mis en traitement, constitue un résultat à peine croyable.

On sépare, aussi complètement que possible, les globules du sérum ou du plasma par l'un ou l'autre des procédés indiqués plus haut (voy. p. 6) et on agite la purée des globules avec deux fois leur volume d'éther contenant environ 30 p. 100 d'alcool. Au bout de 24 heures le magma obtenu est jeté sur un filtre où on le laisse s'égoutter sans expression. On le triture ensuite avec de l'éther alcoolique (1kg pour les globules d'un litre de sang) renfermant 20gr d'acide oxalique par litre et on fait peu à peu passer toute la masse sur le filtre que l'on lave encore à l'éther alcoolique. On arrive ainsi à décolorer complètement le magma sanguin.

La teinture obtenue est traitée sans excès par de l'éther saturé de gaz ammoniac jusqu'à ce que la liqueur vire du rouge brun au jaune brun. Il se précipite d'abord de l'oxalate d'ammoniaque, qu'il est bon de séparer en transvasant la liqueur dans un autre ballon où l'on achève la saturation, laquelle est annoncée par l'apparition de flocons bruns. On agite fortement et on laisse reposer 24 heures. L'hématine qui s'est déposée est lavée à l'éther, à l'eau légèrement acétique, à l'eau bouillante et finalement à l'alcool.

En trois ou quatre jours, au plus, on obtient ainsi de l'hématine pure, que le procédé de Hopper-Seyler ne donne qu'au bout de quelques semaines. — Cazeneuve (1) a décrit un autre mode de préparation où, par l'emploi de l'éther acétique, on abrège encore la durée des manipulations.

Le procédé de Nencki et Sieber (2) repose sur l'emploi de l'alcool amylique comme dissolvant. Le sang défibriné, additionné d'une solution de chlorure de sodium, est abandonné au repos pendant 24 à 40 heures, et la purée des globules, séparée par décantation, est coagulée par le double de son volume d'alcool à 90°. Le caillot, très épais, est abandonné pendant 24 heures, en couches minces sur du papier à filtrer, puis trituré soigneusement par portions de 400gr avec 1.600cc d'alcool amylique que l'on porte à l'ébullition et auquel on ajoute 25cc d'acide chlorhydrique pur ($D = 1,12$). On fait bouillir encore pendant dix minutes, puis on filtre à chaud. Par le refroidissement, le chlorhydrate d'hémine (3) cristallise en minces tablettes rhombiques ou en prismes. Après 24 heures, on décante les eaux mères amyliques, on lave les cristaux à l'eau, à l'alcool et à l'éther, et on les dessèche au-dessus de l'acide sulfurique ou à 105°.

Trois litres de sang donnent ainsi de 1,5 à 3gr de chlorhydrate d'hémine. Si l'on dissout ce sel dans de la soude étendue et que l'on traite le filtrat par de

(1) Cazeneuve, *ibid.*, p. 27.

(2) Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVIII, p. 401, 1884, et *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 107.

(3) Voy. p. 82 la signification particulière que Nencki et Sieber donnent au mot *hémine*.

l'acide chlorhydrique, on obtient un précipité d'hématine que l'on lave à l'eau jusqu'à disparition de la réaction des chlorures, et ensuite à l'alcool.

Propriétés physiques et chimiques de l'hématine.

L'hématine est une poudre amorphe d'un brun foncé ou d'un bleu noirâtre. Elle est inodore et insipide. Elle est insoluble dans l'eau, les acides étendus, l'alcool, l'éther, le chloroforme, mais se dissout un peu à chaud dans l'acide acétique glacial, et, à froid, dans l'acide nitrique concentré. L'alcool ou l'éther acidifiés la dissolvent plus abondamment, surtout si elle est récemmeut précipitée; enfin, elle est facilement soluble dans les alcalis même très étendus. Les solutions alcalines sont dichroïques; à la lumière transmise, elles sont rouges en couches épaisses et verdâtres en couches minces. Les solutions acides sont toujours brunes.

Caractères spectroscopiques et constantes spectrophotométriques. — Les solutions acides d'hématine absorbent fortement l'extrémité violette du spectre, faiblement, au contraire, l'extrémité rouge. Sous une épaisseur convenablement choisie, ces solutions présentent entre C et D une première bande, à contours nets, mais dont la position peut varier selon la nature de l'acide. Son milieu correspond, en effet, pour l'alcool sulfurique à $\lambda = 627$, et pour l'alcool chlorhydrique à $\lambda = 640$ environ, c'est-à-dire plus près de C que le milieu de la bande I de la méthémoglobine qui est à $\lambda = 633$. Il est probable que la présence ou l'absence de matières albuminoïdes exercent également une influence sur la position des bandes de l'hématine et, en particulier, de la bande dans le rouge (1).

Entre D et F apparaît une deuxième bande, très large, à bords beaucoup moins nets, et qui, pour des épaisseurs de liquide convenables, se résout en deux bandes plus étroites, dont l'une située entre D et E, et près de E est peu obscure et moins large, et l'autre, au contraire, placée entre *b* et F et près de F, est plus obscure et plus large. Enfin, pour une dilution convenable, on peut observer encore une quatrième bande, très faible, située entre D et E, très près de D. L'hématine en solution acide a donc, comme la méthémoglobine acide, un spectre à quatre bandes. Mais le plus souvent, on ne perçoit nettement que la bande dans le rouge et la large bande entre D et E, dédoublée ou non en deux bandes plus étroites. — Une étude photométrique de ce spectre a été faite par Bertin-Sans (2).

Les solutions alcalines d'hématine, outre qu'elles absorbent l'extrémité violette du spectre, présentent une large bande d'absorption, à bords estompés, située entre C et D, et débordent par-dessus cette dernière ligne jusque dans l'espace D-E. Le milieu de cette bande correspond environ à $\lambda = 618$ (3).

La constante d'absorption A de l'hématine n'a été mesurée directement pour aucune région spectrale. On ne possède qu'une détermination indirecte faite par D. Benczur pour la région C30D — C65D en partant d'une dissolution d'oxyhé-

(1) Voy. Bertin-Sans, *Études sur la méthémoglobine*, thèse de Montpellier, 1888, p. 100.
(2) Bertin-Sans, *ibid.*, p. 98.
(3) Bertin-Sans et Moitessier, *Compt. rend.*, 20 février 1893.

moglobine d'un titre connu (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, t. XXXVI, p. 365, 1885).

Propriétés chimiques de l'hématine. — L'hématine peut être chauffée sans décomposition jusqu'à 180-200°; au delà, elle se détruit, sans fusion préalable, et laisse un résidu d'oxyde ferrique pur, en même temps qu'il se dégage des gaz à odeur cyanhydrique et du pyrrol. Avec la potasse caustique pure, l'hématine peut être chauffée jusqu'à la température de fusion de l'alcali sans qu'il y ait décomposition. Elle résiste de même à l'action de l'eau de baryte à 200° (Cazeneuve). Traitée par l'acide sulfurique concentré, au contact de l'air, l'hématine perd son fer et se transforme en *hématoporphyrine* (voy. plus loin); le liquide prend une belle coloration rouge. A l'abri de l'air, il se forme un autre pigment également privé de fer, l'*hématoline*, qui est noire. Ce corps est encore fort mal connu. Les acides organiques ont une action beaucoup moins énergique, témoin l'acide acétique qui dissout l'hématine en petite quantité, sans altération. Pourtant, les acides citrique et tartrique, en solution moyennement concentrée, enlèvent du fer à l'hématine déjà après quelques minutes d'ébullition. L'alcool et l'éther, fortement acidifiés par les acides minéraux, altèrent beaucoup moins l'hématine que l'eau acidifiée dans les mêmes conditions. Les acides organiques en dissolution dans l'alcool ou dans l'éther ne la modifient pas du tout.

Les alcalis en solution étendue n'altèrent pas l'hématine. Ces solutions sont précipitées par l'eau de chaux ou de baryte. Certains oxydes métalliques récemment précipités, tels que les oxydes de plomb, de zinc, l'alumine se combinent avec l'hématine en donnant des laques d'un beau vert, auxquelles l'éther acide enlève très facilement le pigment. En solution concentrée, la potasse et la soude altèrent profondément l'hématine. L'ammoniaque contracte avec elle une combinaison qui ne se défait qu'à 130°. L'hématine résiste très énergiquement à l'action des agents d'oxydation : l'ébullition avec l'oxyde ou le sulfate mercurique la laisse inaltérée. Par contre, les hypochlorites, le permanganate de potassium décolorent les dissolutions alcalines d'hématine. Les produits de cette oxydation ne sont pas encore connus. Par la putréfaction, l'hématine est lentement transformée en hémochromogène.

On a signalé plus haut la production de deux pigments, l'hématoporphyrine et l'hématoline, qui prennent naissance par l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'hématine. En présence des agents réducteurs (sulfure d'ammonium, hydrosulfite de sodium), l'hématine subit une modification moins profonde. Elle conserve son fer et se transforme en une matière colorante nouvelle, l'*hémochromogène* de Hope-Seyler, dont le spectre caractéristique a été décrit, pour la première fois, par Stokes en 1864, sous le nom de spectre de l'*hématine réduite.* Tout récemment, Bertin-Sans et Moitessier ont fait voir que par l'action directe de divers réducteurs sur les solutions alcalines (non ammoniacales) d'hématine (que ces auteurs appellent *oxyhématine*), il se forme, non pas de l'hémochromogène, mais un composé caractérisé par un spectre spécial, et qu'ils désignent

(1) Hoppe-Seyler, *Deutsche chem. Ges.*, t. VII, p. 1065, 1874, et *Maly's Jahresb.*, t. IV, p. 209, 1874.

sous le nom d'*hématine réduite*; c'est ce composé qui fournirait secondairement l'hémochromogène par l'action d'ammoniaque, d'amines ou de matières albuminoïdes. — Ces produits de transformation de l'hématine seront étudiés plus loin.

L'hématine traitée en solution alcoolique par l'étain et l'acide chlorhydrique, ou le fer et l'acide chlorhydrique fournit un corps analogue à l'urobiline. D'après Nencki et Sieber (1), il se produit d'abord dans cette réduction de l'*hexahydrohématoporphyrine* (voy. plus loin), puis de l'*hématoporphyrine* (2), et, si l'on continue l'ébullition, la liqueur prend une belle teinte jaune et laisse précipiter, en présence d'un excès d'eau, le pigment analogue à l'urobiline, et que Le Nobel désigne sous le nom d'*urobilinoïdine*. Ajoutons ici que dans ce processus de la réduction de l'hématine, Le Nobel admet qu'il se produit successivement : 1° de l'*hématoporphyrine* ; 2° un pigment analogue au précédent, l'*hématoporphyroïdine* et que Le Nobel (3) aurait retrouvé dans l'urine, dans un cas d'hémorrhagie gastrique; 3° de l'*isohématoporphyrine*, laquelle serait identique d'après Le Nobel, à l'urohématine de Mac Munn; 4° l'*urobilinoïdine* qui est différente de l'urobiline ordinaire, ce qu'admettent également Nencki et Sieber.

L'existence de l'hématoporphyroïdine et celle de l'isohématoporphyrine ne sont guère appuyées que sur des réactions spectrales, et l'on sait par quelles influences souvent minimes celles-ci peuvent être modifiées (voy. à ce sujet l'observation de Nencki et Sieber, p. 93).

On a signalé plus haut les expériences relatives à la formation de l'oxyhémoglobine au moyen de l'hématine et d'une matière albuminoïde.

L'hématine se combine, d'après Linossier, au bioxyde d'azote (voy. p. 84). Elle ne contracte aucune combinaison avec l'oxyde de carbone, ainsi que l'a démontré Hoppe-Seyler (4) pour les solutions alcalines du pigment.

Composition de l'hématine. — Les analyses très concordantes de Hoppe-Seyler et de P. Cazeneuve ont donné pour l'hématine les chiffres que voici :

	Hoppe-Seyler.	Cazeneuve.
Carbone	64,30	64,18
Hydrogène	5,50	5,67
Azote	9,20	9,03
Fe	8,83	8,74
O	12,17	12,38

On en peut déduire la formule $C^{34}H^{35}Az^4FeO^5$ (Hoppe-Seyler), ou $C^{34}H^{34}Az^4FeO^5$ (Gautier), qui diffèrent notablement de celles qu'adoptent Nencki et Sieber (5).

(1) Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVIII, p. 401, et *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 109, 1884.

(2) Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIV, p. 443, 1888.

(3) Le Nobel, *Pflüger's Archiv.*, t. XL, p. 522.

(4) Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 491, 1889.

(5) Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVIII, p. 401, 1884, et *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 107.

Ces auteurs admettent en effet que l'hématine résulte de la combinaison d'un corps non encore isolé, l'*hémine*, $C^{32}H^{30}Az^4FeO^3$, avec une molécule d'eau. L'hématine devient, par conséquent, $C^{32}H^{32}Az^4FeO^4$.

Pour ces mêmes auteurs, les cristaux que l'on obtient dans la préparation de l'hématine sont des combinaisons du chlorhydrate de leur hémine hypothétique $C^{32}H^{30}Az^4FeO^3HCl$, avec le dissolvant (alcool amylique) employé.

Avec l'alcool amylique, les cristaux obtenus ont pour formule

$$(C^{32}H^{30}Az^4FeO^3.HCl)^4C^5H^{12}O.$$

Cet alcool amylique est fixé par les cristaux en proportion constante; les lavages à l'alcool et à l'éther ou la dessiccation à 110° sont impuissants à l'éloigner. Ce n'est que lorsqu'on dissout le produit dans de la soude, que l'on parvient à caractériser l'alcool amylique dans le produit de la distillation de la solution alcaline. La réaction qui se passe est la suivante :

$$(C^{32}H^{30}Az^4FeO^3.HCl)^4C^5H^{12}O + 4NaOH = 4C^{32}H^{32}Az^4FeO^3 + C^5H^{12}O + 4NaCl.$$

On voit donc que l'hémine de Nencki et Sieber est un corps hypothétique qui a pour formule $C^{32}H^{30}Az^4FeO^3$ et dont le chlorhydrate constitue l'hémine ordinaire des auteurs ou cristaux de Teichmann, et l'hématine prendrait naissance par la décomposition de ce chlorhydrate avec fixation d'une molécule d'eau. Ajoutons que Hoppe-Seyler conteste entièrement l'exactitude de ces résultats, et notamment l'existence de la combinaison amylique. Il y aurait simplement inclusion d'alcool dans les cristaux.

Sels de l'hématine. — L'hématine contracte avec les acides chlorhydrique, bromhydrique et iodhydrique des combinaisons définies, bien cristallisées. La prétendue combinaison de l'hématine avec d'autres acides repose, d'après Cazeneuve (1), sur des erreurs d'expérience. Parmi ces combinaisons, celle que l'hématine forme avec l'acide chlorhydrique présente, surtout au point de vue médico-légal, un intérêt considérable.

Chlorhydrate d'hématine ou hémine. — Ce sel a été obtenu pour la première fois par Teichmann (2), d'où la dénomination de *cristaux de Teichmann* qu'on lui applique quelquefois. Brücke se servit pour la première fois de cette réaction dans une expertise médico-légale, et Erdmann formula rigoureusement le procédé qui sert encore aujourd'hui à préparer en petit les cristaux d'hémine. Hoppe-Seyler et, après lui, Gorup-Besanez, préparèrent l'hémine en plus grande quantité, et reconnurent la présence de l'acide chlorhydrique.

Pour préparer l'hémine d'après le procédé de Hoppe-Seyler, on isole les globules sanguins par décantation et lavage à l'eau salée, puis on les traite par de l'eau et de l'éther. La solution sanguine obtenue est filtrée, fortement concentrée, puis additionnée de 10 à 20^{vol} d'acide acétique glacial et maintenue au bain-marie pendant une à deux heures. On dilue ensuite de plusieurs volumes d'eau et on abandonne au repos pendant plusieurs jours. Les cristaux qui se déposent sont lavés à l'eau, l'alcool et l'éther.

(1) Cazeneuve, *loc. cit.*, p. 57.

(2) Teichmann, *Zeitschr. f. ration. Med.*, nouvelle suite, t. III, p. 375, et t. VIII, p. 141.

P. Cazeneuve (1) opère comme pour la préparation de l'hématine, c'est-à-dire qu'il coagule la purée des globules avec de l'éther alcoolique et fait ensuite une teinture d'hématine à l'aide de l'éther contenant 2 p. 100 d'acide oxalique. 50^{cc} de cette teinture sont ensuite additionnés de cinq gouttes d'éther saturé de gaz chlorhydrique, agités, puis versés dans un matras contenant 200^{cc} d'eau distillée. On a soin de ne pas remuer. La teinture acide surnage et abandonne, par le repos, sur la zone de séparation des liquides, du chlorhydrate d'hématine pulvérulent, noirâtre, en cristaux microscopiques. Il faut avoir soin de laisser le matras debouché, afin que l'éther s'évapore lentement.

Enfin, Nencki et Sieber emploient leur procédé à l'alcool amylique, qui a été décrit plus haut (2).

Pour la préparation de l'hémine en petit, on opère de la façon suivante : on dépose sur la lame porte-objet une goutte de la solution sanguine (obtenue par exemple par macération de la tache), et on l'additionne d'une goutte d'une solution de chlorure de sodium au millième. On évapore le mélange à une température qui ne doit pas dépasser 45°. La moindre surchauffe a pour effet de coaguler l'albumine dont les grumeaux emprisonnent la matière colorante et gênent la cristallisation. Le résidu complètement *sec* est humecté d'acide acétique *glacial* et couvert d'une lamelle au bord de laquelle on dépose, à l'aide d'une baguette, une nouvelle quantité d'acide qui achève de remplir l'intervalle des deux lames. On chauffe ensuite avec précaution au-dessus d'une très petite flamme; il vaut mieux ne pas atteindre la température d'ébullition de l'acide, afin d'éviter les projections. On laisse ensuite refroidir, et l'on examine au microscope. Si la cristallisation ne s'est pas opérée, on dépose une nouvelle goutte sur le bord de la préparation et on chauffe une deuxième fois (3).

En grande quantité, les cristaux d'hémine forment une poudre d'un noir bleuâtre. Ils appartiennent au système clinorhombique (4) et se présentent au microscope sous la forme de tablettes losangiques ou en parallélogrammes allongés, présentant souvent une encoche à leurs deux extrémités. Parfois ils sont groupés en faisceaux ou en sphères étoilées. Leur coloration au microscope varie du jaune au brun foncé et au noir. Ils sont d'autant plus grands que l'on répète plus souvent l'addition d'acide acétique et l'application de la chaleur. Ces cristaux paraissent toujours les mêmes, quelle que soit l'origine du sang qui les a fournis. Ils possèdent la double réfraction : examinés entre deux nicols

(1) Cazeneuve, *loc. cit.*, p. 47.

(2) Schalfejew a décrit un procédé de préparation de l'hémine qui fournirait très rapidement 5^{gr} d'hémine en cristaux bien réguliers pour un litre de sang mis en traitement. (*Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 138, 1885; voy. aussi C. Le Nobel, *Pflüger's Arch.*, t. XL, p. 507.)

(3) Pour de plus amples détails, voy. Florence, *Les taches de sang*, thèse de Lyon, 1885, p. 74. — Voy. aussi Feldhaus, *Pharm. Centralbl.*, t. XXV, p. 567, 1885. — En faisant bouillir du sang pendant dix minutes avec cinq fois son volume d'acide acétique, on obtient à la surface du liquide une pellicule dans laquelle on trouve des cristaux d'hémine très volumineux et très beaux.

(4) Pour de plus amples détails relativement à la forme des cristaux d'hémine, voy. H. Szigeti, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 107, 1889. — Cet auteur a constaté l'identité des cristaux d'hémine pour les sangs d'homme, de bœuf, de mouton, de porc, de poule, de dindon, d'oie, de canard et de carpe. L'angle aigu du cristal serait de 52°-51'.

croisés, comme l'ont proposé d'abord Morache et Rollet, ils apparaissent brillants et lumineux dans un champ complètement obscur. Ils sont très stables, inaltérables à l'air, et résistent à une température de près de 200°.

L'hémine est insoluble dans l'eau, dans les acides étendus à la température ordinaire, dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. L'acide acétique glacial la dissout un peu. Elle est soluble dans les acides minéraux, dans l'alcool acidifié, dans des alcalis caustiques ou carbonatés même étendus, dans l'ammoniaque. Avec les alcalis, il se produit un chlorure alcalin et de l'hématine alcaline soluble, dont les acides précipitent l'hématine libre.

La *composition de l'hémine* a été établie par Hoppe-Seyler, qui lui attribue la formule $C^{34}H^{34}Az^{4}FeO^{5}Cl, H^{6}$. On a expliqué plus haut (p. 82) la signification nouvelle attachée par Nencki et Sieber au mot *hémine*.

Bromhydrate et iodhydrate d'hématine (1). — De l'hématine pure, fraîchement précipitée et encore humide, est mise en contact avec de l'éther acidifié par du gaz bromhydrique (1^cc^ d'éther saturé de gaz et 3^cc^ d'éther anhydre). La dissolution se fait très rapidement. On filtre et on verse 50^cc^ de la teinture ainsi obtenue à la surface de 200^cc^ d'eau contenus dans un matras. L'évaporation lente de l'éther fait apparaître peu à peu à la limite de séparation des deux liquides des cristaux de bromhydrate d'hématine en petites lames prismatiques, tronquées à leurs extrémités et très friables. En employant l'alcool acide, on obtient de petits cubes à arêtes mousses, souvent réunis en chapelets. Ces cristaux sont durs et d'un brun foncé.

L'iodhydrate d'hématine peut s'obtenir par un procédé analogue. On fait arriver un courant d'acide iodhydrique dans de l'éther tenant en suspension de l'hématine récemment précipitée. La teinture obtenue est agitée avec de l'eau.

Linossier a décrit une hématine végétale, *l'aspergilline*, pigment noir retiré des spores de *l'arpergillus niger* et qui présente les analogies les plus frappantes avec l'hématine ordinaire (*Comptes rendus*, 1891).

Hématine oxyazotique. — Le bioxyde d'azote qui forme avec l'hémoglobine la combinaison la plus stable, se combine également avec l'hématine. Linossier (2) a montré qu'une dissolution d'hématine ou d'hémochromogène dans l'alcool ammoniacal, absorbe énergiquement ce gaz, et prend une couleur rouge vif sans dichroïsme. Le spectre d'absorption de la combinaison oxyazotique se rapproche de celui de l'oxyhémoglobine : Il présente entre D et E deux bandes dont la seconde est beaucoup moins nette que la première et peu visible, quand la dissolution est étendue. Il ressemble beaucoup aussi au spectre de l'hémoglobine oxyazotique, et si l'on traite à l'abri de l'air une solution d'hémoglobine oxyazotique par la potasse, il semble de prime-abord que l'action du réactif a été nulle. En réalité, un examen plus attentif montre qu'il s'est formé de l'hématine oxyazotique.

L'hématine oxyazotique est moins soluble dans l'alcool ammoniacal que l'hématine ordinaire. Les réducteurs (sulfure d'ammonium, sels ferreux) sont sans

(1) Cazeneuve, *loc. cit.*, p. 52. — Husson, *Union pharmaceutique*, septembre 1875. — Harris, *Journ. of. physiol.*, t. V., p. 209, 1885.

(2) Linossier, *Bull. Soc. Chim.*, t. XLVII, p. 758.

action sur cette dissolution. L'oxygène de l'air l'attaque et la transforme en hématine, tandis que le bioxyde passe à l'état d'azotite d'ammonium. Si sur la solution ainsi transformée, on fait agir un réducteur, on voit d'abord apparaître le spectre de l'hémochromogène, puis celui de l'hématine oxyazotique.

Cette combinaison de l'hématine n'a pas encore été isolée et sa composition est inconnue.

Myohématines et histohématines. — Lorsqu'on examine au microspectroscope des fragments de divers tissus ou organes, réduits en lames suffisamment minces à l'aide d'un appareil compresseur, on observe des spectres particuliers rappelant ceux des pigments sanguins. Mac Munn réunit les substances auxquelles il rapporte ces réactions sous la rubrique générale d'*histohématines*. Ces spectres ont été observés par cet auteur avec des tissus d'un très grand nombre d'invertébrés et de vertébrés. Les muscles des vertébrés notamment, où l'observation présente le moins de difficultés, fournissent un spectre particulier que Mac Munn rattache à une matière colorante spéciale, la *myohématine* (1).

La myohématine se trouverait dans tous les muscles volontaires des mammifères et des oiseaux. On l'extrait facilement des muscles de la poitrine du pigeon, par exemple. L'animal est tué par saignée et les muscles pectoraux, bien lavés et exprimés, sont hachés, puis triturés avec du sel marin. On ajoute ensuite de l'eau jusqu'à ce que la masse contienne environ 10 p. 100 de sel. Au bout de vingt-quatre heures on passe à la presse et on filtre.

Le liquide est jaune rougeâtre et présente une bande d'absorption caractéristique, étroite et obscure, située entre D et E, plus près de E ($\lambda = 556 - 549$). Deux autres bandes, mais qui peuvent faire défaut en solution, apparaissent l'un entre D et E, plus près de D ($\lambda = 569 - 563$) et l'autre à gauche de D ($\lambda = 613 - 596{,}5$). Par évaporation dans le vide on obtient une *myohématine modifiée*, dont les solutions ont une couleur plus rouge et qui présente trois bandes dont les limites sont respectivement : $\lambda = 589 - 571$; $\lambda = 553{,}5 - 545$; la troisième s'étend de E jusqu'au delà de *b*. Après addition de sulfure d'ammonium, on observe les bandes que voici et que l'auteur rattache à la production d'une myohématine réduite : $\lambda = 625 - 610$; $\lambda = 553{,}5 - 547$; $\lambda = 526 - 514$. Mac Munn distingue par conséquent une modification oxygénée et une modification réduite de la myohématine, et bien qu'un courant d'acide carbonique soit sans action sur la première, et que l'oxygène ne modifie en aucune façon la seconde, il attribue néanmoins une véritable fonction respiratoire à la myohématine.

Mac Munn décrit encore des histohématines extraites du tissu rénal, des capsules surrénales.

Il paraît résulter, au contraire, des expériences de Hoppe-Seyler que le muscle frais du pigeon ne contient aucune matière colorante spéciale, et que les spectres observés par Mac Munn proviennent de l'hémoglobine et des produits de transformation de ce pigment au cours de la préparation. La myohématine, en particulier, n'est autre chose que de l'hémochromogène plus ou moins mélangée à

(1) Ce n'est pas ici le lieu d'exposer en détail cette difficile question des matières colorantes propres aux muscles. Le lecteur en trouvera un historique complet dans le travail de Levy : *Ueber die Farbstoffe der Muskeln*. (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*., t. XIII, p. 309, 1889.)

d'autres produits de transformation de la matière colorante primitive du sang qui imbibait le muscle (1).

Cholohématine. — La bile de bœuf et celle du mouton contiennent fréquemment un pigment caractérisé par quatre bandes d'absorption qui occupent les positions suivantes, I, $\lambda = 649$; II, $\lambda = 613-585$, III, $\lambda = 577,5-561,5$; IV, $\lambda = 537-521,5$. Mac Munn (2) a donné à ce pigment le nom de *cholohématine*. Les réducteurs, tels que le sulfure d'ammonium font apparaître le spectre si caractéristique de l'hémochromogène (3).

HÉMOCHROMOGÈNE.

En traitant des solutions d'hématine par des réducteurs alcalins, Stokes observa le premier, en 1864, que le liquide prend une coloration d'un rouge vif et présente un spectre d'absorption caractéristique que l'on décrira plus loin. Il appela *hématine réduite* le corps auquel il rapportait ces nouvelles réactions spectrales.

Les relations qui existent entre ce nouveau pigment et les matières colorantes primitives du sang, ne furent établies que plus tard par Hoppe-Seyler, qui montra qu'un corps présentant les réactions spectrales de l'hématine réduite de Stokes prend naissance par le dédoublement de l'hémoglobine pure en présence des acides ou des bases, ou par l'action de l'alcool ou celle de l'eau à 100°. Afin de rappeler les relations de ce corps avec l'hémoglobine, Hoppe-Seyler lui a donné le nom d'hémochromogène.

L'hémochromogène n'a pas encore été isolée à l'état cristallisé (4), mais d'après Z. Donagány (5), on peut en obtenir facilement de très belles préparations microscopiques. On mélange sur la lame porte-objet une goutte de sang défibriné avec une goutte de pyridine; on couvre aussitôt avec une lamelle et on examine au microspectroscope. On voit alors les globules disparaître, le sang devenir « laqué », puis toute la masse prend une coloration rouge brunâtre très intense. Dans le spectre, on aperçoit les deux bandes caractéristiques de l'hémochromogène. Au bout de quelques heures, surtout si le sang a été au préalable réduit par le sulfure d'ammonium, on voit apparaître dans la préparation de petits cristaux

(1) Voy. pour la bibliographie de cette question : Mac Munn, *Proc. physiol. Soc.*, 1884, n° IV. — *Philosoph. Trans. of the royal soc.*, 1re partie, 1886. — *Journ. of physiol.*, t. VIII, p. 51. — *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 497, 1889. — *Ibid.*, t. XIV, p. 328, 1890. — Levy, *ibid.*, t. XIII, p. 309, 1889. — Hoppe-Seyler, *ibid.*, t. XIV, p. 106 et 329.

(2) Mac Munn, *Journal of Physiol.*, t. VI, p. 22 et *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 322.

(3) Voy. les observations de Werlheimer et Meyer qui complètent et modifient un peu les indications de Mac Munn (*Arch. de Physiol.* (5), t. I, p. 602).

(4) Hoppe-Seyler a annoncé cependant la publication prochaine d'un travail sur l'hémochromogène cristallisée obtenue par l'action de la soude sur l'hémoglobine pure à 100°. (*Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 495.)

(5) Z. Donagany, *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 100, 1892.

étoilés, ou en forme d'épis, de couleur rouge brun. Leur petitesse ne permet pas de les examiner au microspectroscope. Mais étant données leur apparition constante au milieu d'un liquide contenant de l'hémochromogène, leur rapide disparition sitôt que cette dernière se transforme en hématine par suite de l'accès de l'air, il est probable que ces cristaux sont bien de l'hémochromogène. On peut aussi obtenir rapidement des dissolutions d'hémochromogène en mêlant dans un tube à essai du sang défibriné étendu d'eau et de la pyridine. En agitant à l'air, pendant quelques minutes, une portion du liquide rouge obtenu, on voit sa couleur redevenir brune par suite de la formation d'hématine.

On obtient encore des solutions d'hémochromogène en décomposant à l'abri de l'air, par un acide ou un alcali, une solution aqueuse d'hémoglobine. On a recours pour cela à l'un des dispositifs indiqués à la p. 50, pour l'étude de propriétés de l'hémoglobine. Si l'on se sert d'un acide pour opérer le dédoublement, une partie de l'hémochromogène formée est bientôt transformée en hématoporphyrine (voy. plus loin), et les réactions spectrales du liquide obtenu ne sont plus aussi pures. Il importe aussi d'opérer sur des dissolutions d'hémoglobine privées de toute trace d'oxygène ou de méthémoglobine. Si ces conditions ne sont pas remplies, il se forme en même temps un peu d'hématine qui reste inaltérée, si le milieu est acide, ou qui se transforne peu à peu en hémochromogène, si l'on a opéré en solution alcaline, parce que l'action de l'alcali sur la matière albuminoïde donne naissance à des substances réductrices (Hoppe-Seyler).

On peut aussi obtenir de l'hémochromogène en partant de l'hématine pure que l'on traite par des agents réducteurs. Dans ce cas, la formation du nouveau pigment a lieu en l'absence de matières albuminoïdes. Ce mode de préparation, rarement employé, à cause des difficultés que présente la préparation de l'hématine pure en quantité un peu considérables, a conduit Bertin-Sans et Moitessier à des vues nouvelles sur les relations de l'hémochromogène avec l'hématine. Ces expériences seront exposées plus loin.

La substance décrite sous le nom d'hémochromogène n'est guère connue jusqu'à présent que par les propriétés optiques de ses dissolutions. Ces dissolutions, telles qu'on les obtient, par exemple, par décomposition de l'hémoglobine au moyen des alcalis en l'absence d'oxygène, sont d'un beau rouge cerise. Elles présentent au spectroscope deux bandes d'absorption : l'une sombre, très nette, est située entre D et E à peu près au milieu; l'autre plus pâle, plus large, à bords moins nets, couvre à la fois E et b. Hoppe-Seyler (1) indique comme limites de ces bandes : pour la première, $\lambda = 565,3 - 547,4$, et pour la seconde, $\lambda = 526,9 - 513,9$, mais pour une solution dont la concentration n'est pas indiquée.

D'après Bertin-Sans et Moitessier, le milieu de la première bande tombe environ sur $\lambda = 560$. D'ailleurs, la position de ces bandes présente de légères variations selon la nature des substances qui accompagnent l'hémochromogène.

De ces deux bandes, la première est très nette, très obscure, et résiste à des dilutions considérables. La seconde, au contraire, s'affaiblit rapidement et cesse d'être visible pour des dilutions qui laissent la première à peu près intacte (2).

(1) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 496, 1889.

(2) Lorsqu'on réduit l'hématine par du sulfate d'ammonium, on voit souvent une bande sup-

Le spectre des solutions acides d'hémochromogène est encore mal déterminé. Ces solutions absorbent très peu le rouge et l'orangé jusqu'à la raie D, très peu également l'extrême vert et le bleu. Entre ces deux régions s'étend un espace sombre, où l'absorption est assez forte et où quelques auteurs ont décrit quatre bandes d'absorption. Mais, d'après Jäderholm, ces bandes doivent être rapportée à un mélange d'hémochromogène avec son produit de transformation sous l'action des acides, l'hématoporphyrine.

L'hémochromogène, au contact de l'air, absorbe rapidement de l'oxygène et se transforme en hématine. Cette oxydation est moins rapide en milieu acide qu'en milieu alcalin.

L'hémochromogène absorbe facilement l'oxyde de carbone. En faisant agir ce gaz sur une solution alcaline d'hématine, préparée à l'aide de cristaux d'hémine et réduite par l'hydrosulfite de soude ou le sulfure acide de potassium, KHS, Hoppe-Seyler a constaté qu'à une molécule d'oxyde de carbone fixée ($CO = 28$), correspond sensiblement un atome de fer ($Fe = 56$) dans l'hémochromogène, en admettant que la transformation de l'hématine en hémochromogène a été intégrale et que celle-ci contient 9 p. 100 de fer. Il vient donc qu'à une partie en poids d'oxyde de carbone fixé correspondent deux parties de fer dans l'hémochromogène. Hoppe-Seyler fait remarquer que la même relation s'observe pour l'hémoglobine oxycarbonée, si l'on admet que la proportion de fer est 0,42 p. 100 et que 100gr d'hémoglobine fixent 467cc d'oxyde de carbone à 0 et à 760mm; si l'on remarque d'autre part que l'hémochromogène oxycarbonée présente très sensiblement le même spectre que l'hémoglobine oxycarbonée, on arrive à cette conclusion que dans l'artérine et la phlébine, l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine, il existe un même groupement atomique qui fixe soit l'oxygène, soit l'oxyde de carbone, détermine les réactions spectrales de ces composés et se retrouve dans l'hémochromogène après séparation de la copule albuminoïde.

Les acides agissant à l'abri de l'air transforment l'hémochromogène en hématoporphyrine.

D'après Bertin-Sans et Moitessier (2) l'hémochromogène ne serait pas le produit direct de la réduction de l'hématine pure. En traitant de l'hématine pure (préparée par le procédé Cazeneuve) en dissolution dans de la soude à 1 p. 100 et même à 1 p. 1000, par des réducteurs tels que le sulfure neutre de potassium, le sulfure acide de sodium, l'hydrosulfite de sodium, le tartrate ferreux, le sulfure ammo-

plémentaire (bande γ des auteurs) très pâle, très étroite et couvrant D. (V. à ce propos la note (4) de la page 47.)

(1) Voici, d'après Hoppe-Seyler, les limites des deux bandes de l'hémochromogène oxycarbonée et de l'hémoglobine oxycarbonée (D = 589,4 et E = 526,9) :

	1re bande.	2e bande.
Hémoglobine oxycarbonée	582,5 — 561,6	550,5 — 522,2
Solution un peu plus étendue. . .	580.8 — 558,8	546,5 — 522,2
Hémochromogène oxycarbonée. . .	582,5 — 561,6	550,0 — 522,2
Solution un peu plus étendue . . .	580,8 — 558,8	550,0 — 522,2

(Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 497, 1889.)

(2) Bertin-Sans et Moitessier, *Compt. rend.*, 20 février 1893.

nique, on voit au spectroscope que la bande unique de l'hématine (milieu sur $\lambda = 618$) disparaît pour faire place à une bande d'aspect analogue et dont le milieu est sur D. Les auteurs attribuent ce spectre, qui n'est pas modifié par un excès de réducteur, à une substance différente de l'hématine et de l'hémochromogène et qu'ils appellent *hématine réduite* (l'hématine ordinaire recevant la dénomination d'*oxyhématine*). Il suffit d'insuffler un peu d'air dans la solution pour faire reparaître immédiatement le spectre de l'*oxyhématine*. Si à l'*hématine réduite* obtenue par l'action des réducteurs sur la solution d'oxyhématine pure, on ajoute un léger excès d'ammoniaque ou de divers composés à fonctions amine (éthylamine, aniline, glycocolle, taurine), ou une trace d'albumine de l'œuf, on voit apparaître aussitôt le spectre de l'hémochromogène (1). Les amides (urée, etc.) ne donnent pas cette réaction. L'apparition de ce spectre est plus ou moins rapide suivant la nature et la quantité de la substance ajoutée. La position de deux bandes présente aussi de légères variations. Le milieu de la première bande oscille autour de $\lambda = 560$. L'hémochromogène ainsi obtenue se transforme sous l'action de l'air en *oxyhématine* ou seulement en *hématine réduite*, si la solution contient un excès de réducteur.

En faisant passer de l'oxyde de carbone dans une solution alcaline d'*hématine réduite* (2) fraîchement préparée, on voit apparaître un spectre à deux bandes analogues à celui de l'hémoglobine oxycarbonée (milieu des deux bandes sur $\lambda = 569$ et 531). Cette *carboxyhématine* est facilement décomposée par insufflation d'air — et alors le spectre de l'*oxyhématine* reparaît aussitôt — ou par l'action prolongée d'un courant d'hydrogène, et dans ce cas c'est le spectre de l'*hématine réduite* qui se reforme au bout d'un certain temps. L'addition d'ammoniaque aux solutions de *carboxyhématine* modifie nettement le spectre ; les deux bandes deviennent plus foncée et plus nettes, et leur milieu correspond respectivement à $\lambda = 590$ et 546. La première, la plus foncée, est moins large et mieux délimitée que la seconde. On peut reproduire les mêmes apparences spectrales en faisant agir l'oxyde de carbone sur l'hémochromogène obtenue par l'action d'un réducteur sur l'*oxyhématine* en solution *ammoniacale*. L'addition d'ammoniaque a en outre pour effet d'augmenter la stabilité de la *carboxyhématine*. Enfin, si l'on ajoute un excès d'albumine à la solution de *carboxyhématine*, préparée comme il a été dit en premier lieu, le spectre n'est pas modifié, mais la combinaison devient beaucoup plus stable en présence de l'air et l'addition d'ammoniaque n'altère plus son spectre. Ces expériences donnent l'explication des résultats obtenus par Popoff, qui a préparé le premier la *carboxyhématine* en opérant en milieu ammoniacal, et par Jäderholm et Hoppe-Seyler, qui ont expérimenté avec des solutions contenant de l'albumine. Sans affirmer que la *carboxyhématine*, obtenue en partant de l'hématine réduite, diffère absolument des combinaisons décrites par ces trois expérimentateurs, Bertin-Sans et Moitessier font remarquer avec raison que le produit qu'ils ont obtenu présente

(1) Hoppe-Seyler dit à ce propos : « En solution très faiblement alcaline, l'hématine n'est pas attaquée par des réducteurs, tels le sulfure d'ammonium ; par contre, il se produit dans cette solution de l'hémochromogène, si l'on se trouve en présence de matières albuminoïdes, d'acide aspartique et de substances analogues ou d'un excès d'alcali. » (*Physiol. Chem.*, p. 396).

(2) Bertin-Sans et Moitessier, *Compt. rend.*, 13 mars 1893.

de meilleures garanties de pureté, vu que les combinaisons signalées par Popoff, Jäderholm et Hoppe-Seyler peuvent être reproduites avec leurs caractères propres, par l'addition de substances étrangères (albumine ou ammoniaque) à la *carboxyhématine* préparée par eux en partant de l'*hématine réduite*.

Il convient de rappeler ici que dès 1888 Linossier (1) avait constaté que le spectre de l'hémochromogène, tel qu'il est décrit par Stokes, est dû à une combinaison d'hématine réduite et d'ammoniaque. A 50° cette combinaison se dissocie et le spectre disparaît pour réapparaître après refroidissement.

HÉMATOPORPHYRINE.

Mulder (2) a obtenu le premier, par l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'hématine, un pigment dépourvu de fer, qu'il appela *hématine exempte de fer*, et que Hoppe-Seyler (3) décrivit plus tard sous le nom d'*hématoporphyrine*. Ce composé a été étudié depuis par Nencki et Sieber, C. Le Nobel, Hammarsten, Salkowski (4) ; mais à part les réactions spectrales sur lesquelles les différents auteurs sont sensiblement d'accord, les propriétés de ce composé sont loin d'être établies d'une façon définitive. Le produit obtenu par Nencki et Sieber est celui qui présente les meilleures garanties de pureté (5).

Préparation de l'hématoporphyrine.

On obtient de l'hématoporphyrine en dissolvant au contact de l'air de l'hématine ou de l'hémine dans de l'acide sulfurique concentré et versant la solution sulfurique dans de l'eau. Il se dépose des flocons amorphes, rouge brun, presqu'insolubles dans l'alcool, l'éther et les acides étendus, facilement solubles dans les alcalis. Le produit précipité de cette liqueur alcaline et lavé avec soin contient encore des traces de soufre provenant, d'après Nencki et Sieber, d'une combinaison sulfonée (6). Le même composé se produit, d'après Hoppe-Seyler (7), lorsqu'on fait agir des réducteurs sur la solution alcoolique acide de l'hématine, mais dans ce cas, l'hématoporphyrine est toujours souillée de produits d'une réduction plus avancée. Aussi Nencki et Sieber se sont-ils efforcés de trouver un réactif capable d'enlever facilement le fer à l'hématine, sans réaction secondaire. Voici comment ils opèrent.

(1) Linossier, *Bull. Soc. Chim.*, t. XLIX, p. 691, 1888.

(2) Mulder et Goudoever, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXXII, 1844.

(3) Hoppe-Seyler, *Maly's Jahresb.*, t. I, p. 78, et *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 397.

(4) Voy. Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVIII, p. 401, 1884, et t. XXIV, p. 431, 1888. — Hoppe-Seyler, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XVIII, p. 601, 1885. — C. Le Nobel, *Pflüger's Arch.*, t. XL, p. 501, 1887. — Hammarsten, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 423, 1881. — Salkowski, *ibid.*, p. 426.

(5) Ces auteurs disposaient de plus de 500^{gr} d'hémine.

(6) Nencki et Sieber, *Zeitschr. f. exp. Path.*, t. XXIV, p. 432, 1888.

(7) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 397.

Dans une série de petits ballons de 300^{cc} de capacité on introduit chaque fois 75^{gr} d'acide acétique glacial saturé de gaz acide bromhydrique à 10° et on ajoute peu à peu, en agitant constamment 5^{gr} d'hémine cristalisée. Le produit se dissout en majeure partie et les ballons sont chauffés au bain-marie pendant 20 à 30 minutes jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de gaz bromhydrique et qu'il ne reste plus ou presque plus d'hémine non dissoute. La coloration rouge brun du liquide prend alors le ton rouge magnifique de l'hématoporphyrine. Il est important de ne pas ajouter en une fois les cinq grammes d'hémine, parce qu'une partie du produit se résinifie dans ces conditions, et de ne pas chauffer trop longtemps, ce qui donne au liquide une couleur brune et diminue le rendement. Le liquide rouge est ensuite versé dans beaucoup d'eau (5 à 6 litres d'eau pour 40 à 50^{gr} d'hémine mise en traitement). Il se dépose des flocons brunâtres, et le liquide prend une coloration rouge intense. On filtre après quelques heures et on ajoute au filtrat de la soude. Sitôt que l'acide bromhydrique est neutralisé, le pigment, insoluble dans l'acide acétique se dépose. On le lave par décantation sur le filtre jusqu'à ce que le liquide ne précipite plus par le nitrate d'argent, et le produit, essuyé avec du papier buvard, est traité, encore humide, par de la soude étendue. Après un quart d'heure de digestion au bain-marie, on sépare par le filtre le reste de l'oxyde ferreux qui s'est précipité et on abandonne au refroidissement. Il se dépose sur les parois des amas sphériques qui sont le sel de soude de l'hématoporphyrine. On les met à part pour les faire recristalliser dans l'eau chaude. Quant aux eaux mères alcalines elles sont traitées par de l'acide acétique en excès et le pigment qui se précipite, bien lavé avec de l'eau, est détaché du filtre, délayé dans un peu d'eau en purée épaisse, puis dissous par addition ménagée d'acide chlorhydrique pur. Il ne reste qu'un faible résidu insoluble. La solution d'un rouge intense, évaporée dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique, abandonne la majeure partie de l'hématoporphyrine à l'état de chlorhydrate cristallisé en aiguilles microscopiques, d'un brun rouge.

Ce produit n'est pas encore tout à fait pur, car on y trouve au microscope, à côtés des aiguilles, des amas foncés. On porte donc les cristaux obtenus sur un filtre, on les lave avec de l'acide chlorhydrique à 10 p. 100, puis on les abandonne sur du papier buvard jusqu'à ce que celui-ci cesse d'être mouillé. On agite ensuite les cristaux avec de l'eau distillée préalablement chauffée à 30-35° et additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, jusqu'à dissolution complète ou presque complète du produit, on filtre et on ajoute un excès pas trop considérable d'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate d'hématoporphyrine est facilement soluble dans l'eau légèrement acidifiée, mais sa solubilité diminue à mesure que la quantité d'acide augmente : il résulte de là que le liquide, abandonné dans le vide, au-dessus de l'acide sulfurique, laisse cristalliser le chlorhydrate du pigment. On recueille les cristaux sur un filtre, on les lave avec de l'acide chlorhydrique à 10 p. 100, on les essuie entre des doubles de papier et on les dessèche dans l'obscurité au-dessus de l'acide sulfurique et de la chaux sodée jusqu'à poids constant. Pour en extraire l'hématoporphyrine libre, on dissout les cristaux à froid dans de l'eau acidulée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique, et on neutralise avec soin par de la soude étendue ou

bien on précipite le pigment en ajoutant à la solution chlorhydrique de l'acétate de sodium. L'hématoporphyrine qui se précipite en flocons rouge brun est desséchée dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique.

Propriétés physiques et chimiques de l'hématoporphyrine.

Composition. — Le produit ainsi obtenu a pour formule $C^{16}H^{18}Az^2O^3, HCl$ pour le chlorhydrate et $C^{16}H^{18}Az^2O^3$ pour le pigment à l'état de liberté, ce qui en ferait un isomère de la bilirubine, à la condition que l'on adopte pour ce corps l'ancienne formule de Stædeler et non la formule doublée de Maly (1). Il n'est pas identique avec le produit que Hoppe-Seyler a obtenu par l'acide sulfurique sur l'hématine, ni avec celui que Nencki et Sieber (2) avaient antérieurement préparé par le même procédé. Hoppe-Seyler attribue à son produit la formule $C^{68}H^{74}Az^8O^{12}$, mais il reconnaît lui-même que de nouvelles recherches sont nécessaires, puisque les solutions de ce composé présentent des variations de teintes qui sont encore inexpliquées. D'autre part, Nencki et Sieber envisagent le produit obtenu à l'aide de l'acide sulfurique comme un anhydride qui serait lié à l'hématoporphyrine par la relation

$$(C^{16}H^{18}Az^2O^3)^2 = C^{32}H^{34}Az^2O^5 + H^2O,$$

et l'équation rendant compte de la formation de l'hématoporphyrine serait, d'après ces auteurs :

$$C^{32}H^{31}ClAz^4O^3Fe + 2BrH + 3H^2O = 2C^{16}H^{18}Az^2O^3 + FeBr^2 + HCl + H^2.$$

A la vérité on n'observe pas de dégagement d'hydrogène, mais on peut admettre que ce gaz est employé à des réactions secondaires (réduction de l'hémine).

L'hématoporphyrine de Nencki et Sieber est une poudre amorphe d'un brun rougeâtre, à peu près insoluble dans l'eau, l'acide acétique étendu, la benzine, la nitrobenzine, le bromure d'éthylène, un peu soluble dans le phénol, facilement soluble enfin dans l'alcool, les alcalis caustiques ou carbonatés, les acides minéraux étendus et l'acide acétique glacial (dans ce dernier cas avec altération).

Réactions spectrales. — Les solutions d'hématoporphyrine dans l'alcool pur ou dans l'alcool acétique sont d'un beau rouge et présentent un spectre d'absorption à quatre bandes déjà décrit par Hoppe-Seyler et plus tard par Le Nobel. Deux de ces bandes sont larges, assez foncées : l'une est située sur D, mais débordant plus largement sur l'espace D-E que du côté de C, l'autre est sur *b*, mais son bord gauche empiète à peine sur l'espace *b*-E tandis que son bord droit atteint le milieu de l'espace *b*-F. Les deux autres bandes sont beaucoup plus pâles et plus étroites, et s'effacent rapidement par la dilution. L'une est située à peu près au milieu de l'espace C-D, l'autre est entre D et E, plus près

(1) Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVIII, p. 401, 1884.

(2) Nencki et Rotschy ont tenté de déterminer le poids moléculaire de l'hématoporphyrine à l'aide de la méthode de Raoult. La faible solubilité du pigment dans les divers dissolvants ne permet pas de déterminations bien précises, néanmoins les résultats confirment plutôt la formule en C^{16}. (*Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 98, 1889.)

de E. Les dissolutions d'hématoporphyrine dans les acides minéraux étendus possèdent surtout une belle coloration rouge avec une teinte légèrement bleue. Leur spectre ne présente plus que deux bandes dont l'une, plus étroite et plus pâle, est immédiatement à gauche de D, et l'autre, plus foncée et plus large, est au milieu de l'espace D-E. C'est le spectre de l'hématoporphyrine acide des auteurs. Une particularité spectrale qui doit être signalée est relative au chlorhydrate d'hématoporphyrine; lorsque ce sel est desséché au-dessus de l'acide sulfurique et de la chaux sodée jusqu'à poids constant, il perd en partie sa solubilité dans l'eau, mais reste soluble dans l'alcool, et cette solution présente un spectre à cinq bandes, en tout semblable à celui que Le Nobel attribue à l'*isohématoporphyrine* (1). L'addition d'un peu d'acide minéral suffit pour faire disparaître ces bandes et reproduire le spectre à deux bandes que l'on vient de décrire (2).

Propriétés chimiques. — L'hématoporphyrine — comme aussi ses combinaisons — est facilement altérable. Desséché dans le vide, le pigment reste facilement soluble dans l'alcool et l'acide chlorhydrique étendu. Desséché au contraire à 100°, il se colore en brun et devient peu à peu insoluble dans ces deux véhicules. Calciné, il se décompose en fournissant, comme l'hématine et la bilirubine, du pyrrol. L'acide nitrique fumant et chaud le dissout avec une coloration rouge, puis le liquide devient vert, puis bleu, puis jaune, à la manière des pigments biliaires dans la réaction de Gmelin. L'amalgame de sodium, le fer et l'acide acétique ne l'attaquent pas, mais l'ébullition avec l'étain et l'acide acétique, en milieu alcoolique, opèrent une réduction rapide. Le liquide prend une coloration jaune intense, présente exactement les réactions spectrales de l'urobiline (bande unique entre *b* et F) et la fluorescence verte en présence de l'ammoniaque et du chlorure de zinc. Mais cette urobiline provenant de l'hématoporphyrine s'oxyde beaucoup plus vite à l'air que celle que l'on obtient à l'aide de la bilirubine et les deux produits ne doivent pas être identifiés (Nencki et Sieber, Le Nobel). On peut obtenir le même produit en partant directement de l'hématine.

Le *chlorhydrate d'hématoporphyrine* $C^{16}H^{18}Az^2O^3,HCl$ est en aiguilles brunes, qui s'altèrent par la dessiccation. Le chlorure de sodium, les chlorures de magnésium et d'ammonium, etc., précipitent le sel de sa dissolution. Il se conserve presque indéfiniment sous l'acide chlorhydrique étendu.

L'*hématoporphyrine sodique* $C^{16}H^{17}NaAz^2O^3$ est en petits cristaux bi-réfringents, associés en choux-fleurs, plus facilement solubles dans l'eau que le chlorhydrate, mais moins soluble dans l'alcool. Avec les acétates des métaux lourds il donne des précipités insolubles, amorphes, rouges ou bruns. Les sels de chaux et de baryte sont presque insolubles.

L'hématoporphyrine est, d'après Nencki et Sieber (3), un isomère de la bili-

(1) Le Nobel considère son *isohématoporphyrine* comme identique à l'*urohématine* de Mac Munn.

(2) Hammarsten a attiré l'attention sur les particularités que présente dans certaines conditions le spectre de l'hématoporphyrine en solution ammoniacale avec addition de chlorure de zinc et qui permettent de reconnaître l'urobiline à côté de l'hématoporphyrine. (*Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 423, 1891.)

(3) Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIV, p. 446, 1888.

rubine, et ces auteurs admettent que dans la cellule hépatique il y a production simultanée des deux isomères. Il est probable que les deux composés peuvent chacun, par réduction ultérieure, fournir une urobiline, et il faudra se préoccuper, à l'avenir, de déterminer quelle est l'origine de l'urobiline ou des urobilines urinaires. Mais il paraît probable qu'au moment de la production des deux corps, l'hématoporphyrine, très altérable et d'une plasticité chimique plus grande, sert à la reconstruction de la molécule hémoglobine, tandis que la bilirubine, non utilisable, est éliminée dans le tube digestif.

L'hématoporphyrine, injectée sous la peau du lapin, ne reparaît dans les urines qu'en très petite quantité et n'est accompagnée ni d'urobiline, ni de bilirubine. Peut-être est-elle utilisée pour la formation de l'hémoglobine. L'hématoporphyrine se trouve chez quelques invertébrés, d'après Mac Munn, et a été rencontrée par Tappeiner dans le tissu osseux altéré de deux porcs. Hammarsten et Salkowski ont signalé enfin sa présence dans l'urine et dans des cas où son élimination a pu être rattachée, avec une très grande vraisemblance, à un usage prolongé du sulfonal. L'urine a, dans ce cas, une couleur de vieux vin de Bordeaux (Hammarsten) ou celle d'une solution alcoolique de sang-dragon (Salkowski) et elle devient plus foncée par son contact avec l'air. Dans les cas observés par Salkowski, la quantité de pigment éliminée par jour s'élevait à peu près à 0gr,87, ce qui correspondrait à 18,5 d'hémoglobine détruite et totalement perdue pour l'organisme, soit 1/32e environ de la quantité totale d'hémoglobine contenue dans le sang. Dans deux des cas observés par Hammarsten, le pigment put être isolé à l'état cristallisé (1).

La *recherche de l'hématoporphyrine* pour les besoins cliniques peut se faire, d'après Salkowski, de la manière suivante : 30cc d'urine environ sont additionnés d'une solution alcaline de chlorure de baryum (volumes égaux d'une solution de chlorure de baryum au 1/10e et d'eau de baryte saturée à froid) jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité. On filtre et on lave plusieurs fois à l'alcool absolu le précipité obtenu, puis après avoir laissé égoutter complètement, on triture la masse dans un mortier en ajoutant 6 à 8 gouttes d'acide chlorhydrique et autant d'alcool qu'il en faut pour obtenir une purée liquide. On attend quelque temps ou bien on chauffe modérément au bain-marie et on jette sur un filtre sec. Si la quantité de liquide qui s'écoule est trop faible, on ajoute encore un peu d'alcool, mais l'extrait obtenu ne devra pas mesurer plus de 6-8cc. Le liquide qui passe présente une coloration rouge, s'il y a de l'hématoporphyrine, et fournit au spectroscope les deux bandes caractéristiques de l'hématoporphyrine en solution dans l'alcool chlorhydrique. L'addition d'ammoniaque produit une teinte jaune et fait apparaître le spectre à quatre bandes de l'hématoporphyrine alcaline. Si l'ammoniaque produit un trouble, il faut ajouter un peu d'eau ou filtrer.

(1) Salkowski fait remarquer que ces observations ne sont pas isolées et que le pigment de Neusser (*Wiener Sitzungs ber.*, t. LXXXIV, 3e partie, p. 536, 1881) et celui de Stokwis (*Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 436, 1889), que ces deux auteurs ont trouvé dans des urines pathologiques, sont probablement de l'hématoporphyrine. Le lecteur trouvera également la relation de deux cas d'hématoporphyrinurie dans *The Lancet*, 1890, t. II, n° 12, p. 607. Sur six cas étudiés, trois se sont terminés par la mort.

Lorsque la proportion d'hématoporphyrine est très faible, on précipite l'urine par l'acétate de plomb basique ; le précipité, lavé plusieurs fois à l'eau, puis une fois avec l'alcool absolu, est trituré avec de l'alcool chlorhydrique et jeté sur filtre après quelques heures. Le filtrat est neutralisé par l'ammoniaque, puis traité par le mélange barytique, et l'on achève comme il est dit plus haut (1).

Hexahydrohématoporphyrine. — C'est un produit de réduction encore mal déterminé, obtenu par Nencki et Sieber, et que Hoppe-Seyler se refuse à considérer comme un individu chimique. On l'obtient en chauffant pendant 4 heures, au refrigérant à reflux, 5gr d'hémine avec 1lit d'alcool à 90°, et 100cc d'acide chlorhydrique concentré. Le liquide filtré est ensuite concentré au 1/3 par évaporation lente au bain-marie. Au bout de 5 à 10 heures il se dépose un pigment rouge brun en petites masses arrondies cristallines. Ce composé, qui a pour formule $C^{32}H^{38}Az^{4}O^{5}$, est insoluble dans l'ammoniaque, dans les alcalis fixes, peu soluble dans l'acide chlorhydrique étendu, et facilement soluble dans l'alcool avec une coloration rouge brun. L'ébullition avec la potasse alcoolique le transforme en un pigment analogue à l'urobiline. (Voy. p. 93 et 94).

Hématoïdine. — Virchow a donné ce nom à un pigment cristallisé en tablettes rhombiques, de couleur rouge orange, et que l'on trouve fréquemment dans de vieux extravasats sanguins. Ce pigment est évidemment un produit de transformation de l'hémoglobine du sang, mais on sait aujourd'hui que la composition de ces cristaux est variable. Le chloroforme, l'éther ou le sulfure de carbone les dissout toujours avec une belle coloration rouge ou orangée, mais tantôt la soude étendue enlève tout son pigment à cette solution, tantôt, au contraire, ne la touche pas. Dans le premier cas on a affaire à de la bilirubine, dans le second à un pigment qui paraît être identique à la *lutéine* ou *hémolutéine* des corps jaunes et du jaune d'œuf. L'expression de hématoïdine serait donc à rayer du vocabulaire chimique (2).

FORMATION ET DESTRUCTION DES MATIÈRES COLORANTES DU SANG

On ne peut encore faire que des hypothèses à ce sujet. Cette question est, d'ailleurs, étroitement liée au problème histologique de la formation et de la destruction des globules rouges. Comme ces éléments paraissent se détruire au bout d'un temps assez court et que l'observation montre, d'autre part, que les quantités de fer qui entrent dans l'organisme et celles qui en sortent en un temps donné sont assez faibles, il est certain que l'hémoglobine des globules nouveaux provient, en grande partie, des matériaux de destruction des anciens globules.

(1) Salkowski, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 297, 1891. — Voy. aussi : Hammarsten, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 423, 1891, et Jolles, *ibid.*, p. 429.

(2) Voy. Maly, *Die Verdauungsäfte*, etc.... in *Hermann's Handbuch der Physiol.*, t. V, 1re partie, p. 155, Leipzig, 1880.

L'histologie détermine, avec une précision de plus en plus grande, le côté morphologique de ce double phénomène; dans la rate, la moelle rouge des os, il y a, dans le cours de la vie, formation de globules rouges; le foie est certainement aussi un lieu de destruction des globules. Concurremment il doit se passer nécessairement dans ces organes des phénomènes de décomposition et de synthèse d'hémoglobine.

La démonstration directe, *in vitro*, de ce fait a été tentée récemment par A. Schwartz (1), E. Anthen (2), W. Fick (3), N. Höhlein (4), dans une série de travaux sortis de l'institut physiologique de Dorpat et dans lesquels on a étudié l'action exercée sur l'oxyhémoglobine par les globules blancs, les cellules lymphatiques provenant de ganglions, les stromas provenant de globules rouges, les cellules décolorées de la pulpe splénique et les cellules hépatiques. Voici quelle est la marche du phénomène avec les globules blancs (préparés à l'aide du plasma de sang de cheval frais et ne contenant, comme impureté, qu'un peu de paraglobuline (sérum-globuline). La solution d'oxyhémoglobine et la purée des globules sont mélangées, dans la proportion de 2 à 1, dans des éprouvettes de même calibre et observées au spectroscope. Au bout de 4 heures, les bandes de l'oxyhémoglobine ont fortement diminué d'intensité et on voit apparaître, dans le rouge, la bande de la méthémoglobine. Après un jour, l'oxyhémoglobine a presque totalement disparu, la bande de la méthémoglobine est intense, le liquide est brun jaunâtre. Puis on voit la méthémoglobine disparaître peu à peu, et pendant le troisième et le quatrième jour le liquide reste complètement décoloré; du cinquième au douzième jour le phénomène suit une marche inverse : on voit d'abord apparaître faiblement le spectre de la méthémoglobine et celui de l'oxyhémoglobine, puis la méthémoglobine disparaît peu à peu et le spectre de l'oxyhémoglobine devient de plus en plus net; au douzième jour le liquide est rouge et contient plus d'oxyhémoglobine qu'au début, ainsi que Schwartz s'en est assuré à l'aide du spectrophotomètre et par comparaison avec des solutions de contrôle. Le bénéfice peut s'élever jusqu'à 64 p. 100. Des expériences comparatives montrent que le sérum sanguin, l'albumine de l'œuf entravent notablement ce double phénomène de décomposition et de synthèse. Si l'on décante le liquide au moment où il a été décoloré par les globules blancs et si on le met en contact avec des leucocytes frais, il se colore en rouge au bout de trois à quatre jours. Si l'on ajoute à des leucocytes qui ont déjà opéré une décoloration, une solution fraîche d'oxyhémoglobine, on constate que la décoloration ne s'opère qu'à un moindre degré, mais à la fin de l'essai le liquide est considérablement enrichi en oxyhémoglobine. Dans deux mois la concentration a varié du simple au double.

Ces expériences démontrent que les leucocytes ont non seulement la faculté de détruire, puis de reconstruire la molécule hémoglobine, mais encore de produire le pigment aux dépens de produits tirés de leur propre substance.

(1) A. Schwartz, *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1888; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 78.

(2) E. Anthen, *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1889; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 105.

(3) W. Fick, *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1891; *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 73.

(4) N. Höhlein, *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1891; *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 73. — Voy. aussi : Schnakenburg, *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1889; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 289.

Si on arrête l'expérience au moment où la décoloration est achevée et qu'on agite le liquide de manière à mettre les leucocytes en suspension, puis qu'on ajoute une solution étendue de carbonate de sodium de manière à gonfler fortement les globules, ce qui rend le liquide transparent, on ne découvre au spectroscope aucune trace d'oxyhémoglobine. Cette expérience démontre évidemment que les leucocytes n'ont pas simplement entraîné la matière colorante par précipitation, mais qu'ils l'ont décomposée. Par contre on peut constater que des leucocytes qui viennent de reproduire de l'oxyhémoglobine, la gardent incluse dans leur intérieur pendant quelque temps.

Les cellules de la pulpe splénique, purifiées par lavage prolongé avec une solution de sel marin, montrent un pouvoir de destruction et de synthèse trois à quatre fois plus intense. Une purée de cellules hépatiques, isolées d'une manière analogue, n'agit sur la matière colorante du sang qu'en présence du glycogène. L'extrait aqueux des cellules, ou le glycogène seul, n'ont point d'effet. Mais la marche du phénomène est ici tout à fait différente : la décoloration du liquide n'est pas suivie d'une nouvelle formation du pigment sanguin. On peut constater que l'oxyhémoglobine est d'abord fixée par la purée des cellules qui se colore fortement et devient finalement d'un brun grisâtre foncé. A ce moment l'hémoglobine a complètement et définitivement disparu. Les nouveaux pigments qui se forment et dont l'apparition est frappante au microscope, ne présentent pas la réaction des matières colorantes biliaires et les globules blancs, ajoutés à la masse, sont impuissants à reproduire de l'oxyhémoglobine.

Les expériences que nous avons tenu à décrire ici, au moins en partie, avec quelques détails — car la méthode employée peut être des plus fécondes — viennent apporter un appui précieux aux constatations histologiques. Elles confirment, d'autre part, les résultats fournis par des recherches d'un autre ordre.

Si on examine, en effet, les organes qui passent pour être le siège de la destruction des globules rouges, on les trouve extrêmement riches en combinaisons ferrugineuses de divers ordres.

Le tissu hépatique, totalement débarrassé de sang par lavage des vaisseaux, est très riche en fer, et semble contenir ce métal sous la forme de combinaisons organiques dont les unes sont analogues aux albuminates métalliques et cèdent facilement leur fer aux liquides acides (liquide de Bunge), et dont les autres sont des sortes de nucléines ferrugineuses beaucoup plus résistantes (1).

La rate (2) contient également des matières organiques ferrugineuses.

Que ces matériaux servent à la production de l'hémoglobine des globules, au moins en ce qui concerne le fer, c'est ce que l'on est fondé à admettre depuis les recherches si remarquables de Bunge (3) sur la répartition du fer chez le nouveau-né et la mère.

Ces travaux ont établi, en effet, chez certaines espèces animales, qu'il existe dans le foie, au moment de la naissance, une réserve de matériaux organiques

(1) Zalesky, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 453, 1886.

(2) Lapicque, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (9), t. I, p. 510, 1889. — Krüger, *Zeitschr. f. Biol.* (nouvelle série), t. IX, p. 439, 1890.

(3) Voy. dans la première partie de cet ouvrage, livre II, p. 141, 150, et Lambling, *Rev. gén. des sciences pures et appliquées*, n° du 15 avril 1892.

ferrugineux et qui mettent le nouveau-né à même de faire les frais de l'accroissement très rapide de sa masse sanguine dans les premiers âges de la vie. Chez la mère aussi, dès avant la conception, il existe dans la rate une réserve de combinaisons organiques du fer que l'on voit disparaître au cours de la grossesse, à mesure que l'embryon se développe. Mais au delà de ces faits, qui paraissent aujourd'hui bien établis, on ne sait presque rien sur le mécanisme chimique de la destruction et de la régénération de l'hémoglobine. — On connaît les relations qui existent entre la matière colorante du sang d'une part, la bilirubine et l'urobiline d'autre part, et l'apparition constante de pigments biliaires, à la suite de toute destruction de globules rouges (1).

On admettait volontiers autrefois que, dans le foie, la bilirubine prend directement naissance aux dépens de l'hématine dont le fer s'élimine par la bile. Mais on sait aujourd'hui que cette humeur ne contient habituellement que des traces de fer (voy. t. I, p. 139) et que le tissu hépatique est au contraire très riche en combinaisons organiques de fer. Ce métal serait donc retenu par le foie sous la forme d'albuminates et de nucléines ferrugineuses. Pour Nencki et Sieber, la destruction de la matière colorante du sang aboutit à la production simultanée des deux isomères, bilirubine et hématoporphyrine : la première est éliminée et aboutit à l'urobiline; la seconde servirait à la régénération de l'hémoglobine, et, à ce propos, il n'est pas sans intérêt de rappeler ici ce fait encore isolé, il est vrai, à savoir que l'hématoporphyrine a été trouvée en grande quantité chez le porc dans le tissu osseux altéré, c'est-à-dire au voisinage de la moelle osseuse, qui est un centre de nouvelle formation des globules. On serait donc conduit à admettre que c'est entre l'hématoporphyrine et certaines combinaisons organiques ferrugineuses (des tissus hépatiques et spléniques, etc.), que se passent les réactions chimiques qui aboutissent à la reconstruction de l'hémoglobine; mais ce ne sont là que des hypothèses, déjà trop éloignées des quelques faits mal reliés encore que nous possédons.

En ce qui concerne la formation de l'hémoglobine dans le cas de réfection totale de la molécule à l'aide d'éléments apportés du dehors par l'alimentation, nos connaissances ne sont guère plus avancées. Ce qui est certain, c'est que le problème n'est pas aussi simple qu'on se l'était figuré autrefois, principalement en ce qui concerne la participation directe des sels de fer (fer minéral) à ce phénomène. Il paraît probable que des matières organiques riches en fer, telles que l'hématogène de Bunge, et qui existent toutes formées dans nos aliments, constituent la matière première à l'aide de laquelle l'organisme prépare de nouvelles quantités d'hémoglobine et que le fer minéral ne peut intervenir dans ce phénomène que d'une manière tout à fait indirecte. (Voy. au livre II, p. 135, l'exposé complet de cette question.)

La formation de l'hémoglobine pendant ce développement de l'embryon est enveloppé de la même obscurité. Les seuls faits positifs que l'on puisse signaler ici sont la présence de l'hématogène de Bunge dans le jaune d'œuf et la diminution très nette, pendant la période de la conception, des réserves de fer que contient la rate chez les mammifères. (Voy. livre II, p. 142 et 151.)

(1) Voy. livre III, p. 289. — L'expérience de Latschenberger (*Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 57, 1888) est particulièrement intéressante et démonstrative.

AUTRES MATÉRIAUX ORGANIQUES DES GLOBULES ROUGES.

Lorsqu'on provoque la dissolution de l'oxyhémoglobine du globule, le liquide sanguin tient en suspension les *stromas* des globules, c'est-à-dire la charpente albuminoïde de l'hématie, laquelle retient encore un certain nombre d'autres matériaux organiques. On peut isoler ces stromas par le procédé suivant, dû à Wooldridge (1) et à Halliburton et Friend (2).

Du sang frais, récemment défibriné, est additionné de plusieurs volumes d'une solution de sel marin à 1 p. 100, et les globules sont séparés à l'aide de la force centrifuge. On lave encore plusieurs fois à l'eau salée la purée des globules, puis on ajoute 5 à 6^{vol} d'eau et un peu d'éther. On soumet une nouvelle fois le liquide à l'action de la force centrifuge afin de le débarrasser des leucocytes, et le liquide susjacent est traité par quelques gouttes de sulfate acide de sodium. Les stromas se contractent et se précipitent. On les recueille sur un filtre, et on les lave rapidement avec de l'eau contenant une trace de sulfate acide de sodium.

Les stromas ainsi isolés ne contiennent pas la *cytoglobuline* α (coagulable à 48-50°, que Halliburton et Friend ont isolée des cellules lymphatiques), mais la *cytoglobuline* β, coagulable à 60-65° en dissolution dans de l'eau salée à 5-10 p. 100 (3). Dans la solution de sulfate de magnésium à 5-10 p. 100, la coagulation se fait à 75° environ. Cette globuline est précipitable par un excès de sulfate de magnésium ou de chlorure d'ammonium; le sel marin ne la précipite qu'incomplètement. Un courant d'acide carbonique, la dialyse de la solution la précipitent aussi, et le précipité obtenu a des propriété fibrinoplastiques qui sont supprimées à la température de coagulation. La présence d'une *albumine* n'a pu être établie avec certitude. L'absence de *nucléine*, d'*albumose* et de *peptone* a été constatée récemment par Halliburton et Friend, pour les globules sans noyaux.

Les globules nucléés des oiseaux, des poissons et des amphibies renferment, au contraire, de la nucléine. Traités par l'éther et l'eau salée, ils donnent une gelée très volumineuse à laquelle les lavages à l'eau n'enlèvent que très difficilement la matière colorante.

Cette masse traitée par du suc gastrique, puis lavée à l'acide chlorhydrique étendu et enfin épuisée par l'alcool laisse un résidu très riche en phosphore, qui est certainement une nucléine, encore qu'elle n'ait pu être obtenue jusqu'ici dans un état de pureté suffisante.

Lorsque l'on additionne d'un peu d'eau la purée des globules isolés par la mé-

(1) Wooldridge, *Arch. f. Physiol.*, 1881, p. 387, et *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 147.

(2) Halliburton et Friend, *Journ. of Physiol.*, t. X, p. 532, et *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 111.

(3) Denis a donné dans son *Mémoire sur le sang* une méthode pour préparer la *globuline* du sang d'oiseau et d'homme.

thode habituelle à l'aide de l'eau salée, on obtient une gelée très molle dont la formation paraît liée à une production de *fibrine* (Hoppe-Seyler, Heynsius). Mais l'identité de cette substance avec la fibrine du plasma n'est pas démontrée. — Tiegel a montré que le liquide provenant de la dissolution des globules possède, vis-à-vis de l'amidon ou du glycogène, un *pouvoir diastatique* évident. En recevant directement du sang dans l'alcool et lavant le coagulum avec de l'eau, il a pu obtenir une solution aqueuse de cette diastase.

Les globules rouges contiennent, en outre, de la *cholestérine* et de la *lécithine*. Cette dernière a été extraite du sang pour la première fois par Gobley, en 1852. Manasse (1) s'est assuré que la cholestérine des globules est identique à celle des calculs biliaires, et la lécithine identique à celle du jaune d'œuf et du cerveau.

Les globules rouges ne contiennent ni *graisses*, ni *savons*, qui sont, au contraire, des principes constants du plasma sanguin, comme aussi de la plupart des éléments cellulaires que l'on trouve en dehors du sang.

MATIÈRES MINÉRALES DES GLOBULES ROUGES.

Les matières minérales dont la présence dans le globule rouge est constante sont le *potassium*, le *calcium*, le *magnésium*, l'*acide phosphorique* et le *chlore*. Le *sodium* fait défaut dans les globules du sang de porc et de cheval, mais il se rencontre dans les globules d'autres espèces (Voy. le tableau de la p. 101), en général en quantité bien moindre que le potassium. La majeure partie de ces éléments sont à l'état de chlorure.

Il est certain, au moins en ce qui concerne le sang d'homme, que les acides minéraux dosés dans les cendres des globules ne suffisent pas à la saturation des bases alcalines. Une partie de ces bases est donc combinée à l'acide carbonique et sans doute aussi à des matériaux organiques (les globulines probablement). Aussi les cendres des globules rouges sont-elles franchement alcalines.

III. *Composition quantitative des globules rouges.*

Le globule rouge est surtout caractérisé au point de vue de sa composition quantitative par sa richesse en matière colorante. L'oxyhémoglobine représente à peu près les 9/10 du poids du globule sec. Les matières minérales sont surtout constituées par le potassium, l'acide phosphorique et le chlore, l'élément le plus caractéristique étant le potassium. Le sodium n'apparaît qu'en proportion beaucoup moindre; il fait même défaut dans le globule du sang de porc et de cheval pour lesquels toute la soude est contenue dans le liquide intercellulaire. On sait que ce fait, déjà signalé par C. Schmidt (2), a servi, entre les mains de Sa-

(1) Manasse, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 437, et *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 111, 1890.

(2) C. Schmidt, *Zur Charakteristik der epidem. Cholera*, Leipzig et Mitau, 1850.

charjin (1) et surtout de Bunge (2), de point de départ pour l'établissement d'une méthode de détermination du poids des globules humides et du plasma dans ces deux espèces sanguines. Sacharjin avait également supposé que dans le sang humain tout le sodium est contenu dans le sérum; mais R. Wanach (3) a démontré que cette hypothèse est inadmissible et qu'une petite partie du sodium doit être attribué aux globules.

Voici les résultats de quelques analyses effectuées par Bunge (4).

1.000 parties de globules rouges contiennent :

	PORC	CHEVAL	BŒUF
Eau	632,1	608,9	199,9
Matières solides	367,9	391,1	400,1
Matières albuminoïdes et hémoglobine.	347,1	—	387,8
Autres matières organiques	12,0	—	7,5
Matières inorganiques	8,9	—	4,8
K^2O	5,543	4,92	0,747
Na^2O	0	0	2,093
CaO	0	—	0
MgO	0,158	—	0,017
Fe^2O^3	—	—	—
Cl	1,504	1,93	1,635
P^2O^5	2,067	—	0,703

Voici, d'autre part, une série d'analyses de Hoppe-Seyler et de Judell (5) donnant d'une manière plus détaillée les rapports des diverses matières organiques entre elles.

1.000 parties de matières organiques des globules rouges contiennent :

	SANG HUMAIN I	SANG HUMAIN II	CHIEN	HÉRISSON	OIE	COULEUVRE
Oxyhémoglobine	867,9	943,0	865,0	922,5	626,5	467,0
Matières albuminoïdes (et nucléine)	122,4	51,0	125,5	70,1	364,1	458,8
Lécithine	7,2	3,5	5,9	7,4 (Lécithine et Cholestérine)	4,6	8,5 (Lécithine et Cholestérine)
Cholestérine	2,5	2,5	3,6		4,8	
Autres matières organiques	—	—	—	—	—	65,7

Enfin voici les résultats d'une analyse de globules rouges de chien donnant la

(1) Sacharjin, *Arch. de Virchow*, t. XXI, p. 337, 1861.
(2) Bunge, *Cours de Chimie biol.*, traduit par Jaquet, Paris, 1891, p. 219.
(3) Wanach, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 88, 1888.
(4) Bunge, *loc. cit.*
(5) Voy. Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 401.

teneur de ces globules en eau, indication qui fait défaut dans le tableau précédent. Les résultats sont rapportés à 1000^{gr} de globules humides.

Eau	569,30
Matières solides	430,70
Oxyhémoglobine et matières albuminoïdes	412,51
Cholestérine	1,26
Lécithine	7,47
Matières extractives	2,97
Sels minéraux	6,49

On voit que la proportion de matière albuminoïde qui accompagne l'hémoglobine et qui provient de la charpente protéique de l'hématie est en proportion très faible par rapport à la matière colorante dans les globules sans noyau. Pour les globules nucléés, au contraire, elle augmente considérablement. La teneur en lécithine et en cholestérine n'est pas encore déterminée avec une bien grande précision, étant données les grandes difficultés que présente le dosage de ces substances (1). En ce qui concerne les matières minérales, il convient de citer encore les résultats que Wanach (2) a obtenus avec le sang d'homme; 1000^{gr} de globules humides contiennent (moyenne de quatre analyses) :

K^2O	3^{gr},99
Na^2O	0,75

Il résulte de ces chiffres que la teneur en sodium et en potassium paraît varier dans des limites assez larges et qui sont beaucoup plus étendues pour les globules rouges que pour le sérum.

§ II. Les globules blancs et les autres éléments figurés du sang.

1. *Globules blancs.*

Les globules blancs ou cellules lymphatiques ou leucocytes ne représentent pas, comme le globule rouge, un élément morphologique spécial au sang, puisqu'on les rencontre également dans la lymphe, le tissu adénoïde, la moelle des os, etc. Ces leucocytes sont constitués par une masse globuleuse de protoplasma visqueux, très réfringent, mou, contractile et dépourvu d'une membrane d'enveloppe. Après addition d'eau ou d'acide acétique, on y distingue plusieurs noyaux (de 1 à 4); en même temps le protoplasma devient trouble en présence de l'eau et granuleux en présence de l'acide acétique. Dans l'intérieur du noyau, on distingue un ou plusieurs nucléoles.

Le diamètre de ces cellules varie de 4 à 13 μ. Leur nombre est beaucoup moins considérable que celui des globules rouges, puisqu'on compte environ 1 pour 350 à 500 globules rouges. Mais Al. Schmidt, Landois,... prétendent que dans le sang en circulation les globules blancs sont en nombre beaucoup plus élevé, et qu'aussitôt après la sortie du sang hors des vaisseaux ces éléments se détruisent

(1) Voy. les nouveaux dosages exécutés par Manasse, sur le sang humain (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 437, 1890).

(2) R. Wanach, *loc. cit.*

en masse, si bien qu'un dixième à peine persiste au bout d'un certain temps (Al. Schmidt). On dira plus loin la relation que l'on a établie entre cette destruction des globules blancs et le phénomène de la coagulation. La densité des globules blancs est un peu plus faible que celle des globules rouges.

La propriété la plus remarquable de ces éléments est la contractilité déjà signalée plus haut. Ces contractions du protoplasma auxquelles on a donné le nom de *mouvements amèboïdes* permettent à ces cellules d'englober dans leur intérieur de petites particules (graisses, pigments, microbes, etc.) qui peuvent subir ainsi une véritable digestion. On sait la part considérable que l'on attribue, depuis les travaux de Metschnikoff, au rôle joué par les leucocytes dans la lutte de l'organisme contre les microbes (*phagocythose*).

On ne sait que fort peu de chose sur la composition chimique des globules blancs. Ehrlich a montré que les granulations du protoplasma ont une affinité fort différente pour les matières colorantes acides (éosine, acide picrique), basiques (acétate de rosaniline) ou neutres (picrate de rosaniline), et il distingue par ce moyen plusieurs sortes de leucocytes, qui sans doute ont une origine différente (1). Ces réactions correspondent évidemment à des différences chimiques; mais ces dernières nous restent absolument inconnues. Al. Schmidt distingue aussi les leucocytes qui persistent dans le sang après la sortie des vaisseaux et que le carmin colore facilement, et ceux qui se détruisent promptement et qui ne fixent point ce colorant. Les alcalis et la solution de sel marin transforment les premiers en une masse visqueuse (2).

Il n'existe point de méthode permettant d'isoler du sang humain les globules blancs qu'il contient, et les quelques données que l'on possède sur leur composition chimique ont été acquises en comparant au sang normal le sang leucémique dans lequel le nombre de globules blancs est considérablement augmenté. Mais on suppose ici, comme le fait observer Hoppe-Seyler, que toutes les différences chimiques que l'on observe dans ce cas sont uniquement dues à l'augmentation du nombre des leucocytes. On sait, par les recherches de Scherer, Körner, Salkowski, Gorup-Besanez, Andrae, Hoppe-Seyler, que le sang des leucémiques contient les acides *formique*, *acétique*, *lactique*, *glycérophosphorique*, de l'*hypoxanthine*, de la *lécithine* (3). L'hypoxanthine provient probablement de la décomposition de la nucléine, et il est probable que le sang des leucémiques contient également les autres bases de la nucléine (*adénine*, *guanine*).

L'étude des leucocytes du sang de cheval, qui sont relativement faciles à isoler, a fourni quelques données en plus. La séparation de ces globules peut se faire, d'après J. von Samson-Himmelstjerna (4), de la manière suivante : 100^{cc} de plasma de sang de cheval sont additionnés de 80 fois leur volume d'eau glacée et abandonnés dans la neige pendant 24 heures. On recueille par décantation le dépôt des globules blancs et on recommence ce lavage jusqu'à quatre fois.

(1) Le lecteur trouvera un bon résumé de cette question dans : Landois, *Traité de physiol.*, trad. par Moquin-Tandon, Paris, 1892, p. 31.

(2) On verra plus loin qu'au point de vue de l'influence que les globules blancs paraissent exercer sur la coagulation, on distingue aussi deux sortes de leucocytes.

(3) Voy. Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 405.

(4) J. v. Simon-Himmelstjerna, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1865; *Maly's Jaresb.*, t. XV, p. 160.

La quatrième fois, les leucocytes, fortement gonflés, se déposent très lentement ; à ce moment le liquide intercellulaire ne contient plus ni sel ni albumine. Le dépôt recueilli est finalement soumis à l'action de la force centrifuge. Ce procédé donne une purée globulaire dans laquelle on ne trouve plus au microscope que des globules blancs, les uns avec leur aspect primitif, d'autres au contraire fortement gonflés et lisses.

Ces leucocytes contiennent, d'après Al. Schmidt, de la *sérumglobuline*. En outre, certains d'entre eux donnent, lorsqu'on les traite par de l'eau salée, une sorte de gelée visqueuse, due à un corps qui paraît identique à la substance phosphorée que Miescher a retirée du pus et que Rovida a appelée *substance hyaline* (1). Rauschenbach (2) a pu extraire, en outre, des globules blancs, par l'action prolongée de l'eau, une matière albuminoïde que Wooldridge a appelée *lymphofibrinogène*. Ce corps est précipitable par l'acide acétique, mais insoluble dans un excès de réactif ; il possède, vis-à-vis du plasma sanguin, un pouvoir coagulant considérable, mais seulement lorsqu'il provient d'une certaine catégorie de leucocytes (voy. au chapitre *Coagulation*). — Ajoutons que dans les leucocytes des ganglions lymphatiques, Halliburton et Friend (3) ont trouvé : 1° en petite quantité, une *cytoglobuline* α, coagulable à 48-50° ; 2° une *cytoglobuline* β, soluble dans l'eau salée à 5-10 0/0 et coagulable à 60-65° ; 3° une *cyto-albumine*, coagulable à 73° ; 4° un corps phosphoré analogue à la substance hyaline de Rovida, qui est insoluble dans l'eau, qui gonfle dans les dissolutions de sulfate de sodium, mais non dans celles de sulfate de magnésium, et qu'un excès de sel précipite. L'ébullition avec les acides étendus n'en sépare pas de corps réducteur, comme il arrive pour la mucine. La pepsine la dédouble en nucléine d'une part, et en albumine et peptones d'autre part. Ce composé appartient, par conséquent, au groupe des *nucléoalbumines* (4).

(1) La présence d'un corps de cette nature avait déjà été signalée par Denis dans le pus.

(2) Rauschenbach, *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1883 ; *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 131.

(3) Halliburton et Friend, *loc. cit.*

(4) Comme complément à ce qui a été dit dans le tome précédent (p. 122 et 559) sur les nucléines, nous reproduirons ici l'intéressant schéma de Kossel qui résume l'histoire chimique de ces composés et que Lilienfeld a publié récemment : *Du Bois Reymond's Arch. f. Anat. u. Physiol.* (*physiol. Abth.*), 1892, p. 129.

Nucléoalbumine (moins de 1 p. 100 de P).
Soluble dans les acides ; dédoublée par la pepsine chlorhydrique en :

- *Albumine.* (Peptone).
- *Nucléine* (3 à 4 p. 100 de P). Insoluble dans les acides ; en solution alcaline-alcoolique se dédouble sous l'action des acides en :
  - *Albumine.*
  - *Acide nucléinique* (9-10 p. 100 de P). Se dédouble sous l'action des acides étendus en :
    - *Acide phosphorique.*
    - *Bases de la nucléine.* (Adénine, Guanine, etc.).
    - *Hydrate de carbone.* (pour la plupart des nucléines).

Ces données sont encore, comme on le voit, fort incomplètes, et celles qui nous sont fournies par des travaux plus récents rendent encore plus nécessaire une revision soignée de cette question. En 1892, en effet, Lilienfeld (1), au cours d'un travail sur la part que prennent les globules blancs à la coagulation, a isolé des leucocytes provenant du thymus du jeune veau et des ganglions lymphatiques, une nucléine particulière, la *leuconucléine*, qui possède un pouvoir coagulant considérable. Il est possible que le corps décrit par Rauschenbach et Wooldridge se confonde, en partie, avec cette nucléine. Il en faut dire autant peut-être de la nucléoalbumine de Halliburton et Friend. La *leuconucléine* de Lilienfeld est précipitée de l'extrait aqueux du thymus par l'acide acétique. Elle est insoluble dans un excès d'acide, soluble dans l'eau chargée d'un peu de carbonate de soude ou de soude caustique ou d'acide chlorhydrique. Elle contient :

Carbone	48,41
Hydrogène	7,21
Azote	16,85
Phosphore	2,425
Soufre	0,702

Cette nucléine serait toujours accompagnée d'une matière albuminoïde analogue à la peptone et dont Kossel (2) a signalé la présence, en 1884, dans le globule rouge du sang d'oie. Cette substance, appelée *histone*, serait combinée à la leuconucléine dans les leucocytes (*leuconucléohistone*). D'autre part, la leuconucléine, séparée de l'histone par l'acide acétique, est dédoublable par l'action des acides sur sa solution alcaline alcoolique, en albumine et en acide *leuconucléinique*, lequel fournit enfin par ébullition avec les acides minéraux de l'acide phosphorique, les bases de la nucléine et un hydrate de carbone (voy. plus haut le schéma de Kossel). Signalons pour terminer une analyse complète des leucocytes du thymus, exécutée par Lilienfeld dans le laboratoire de Kossel.

100 parties de substance sèche contiennent :

Phosphore total	3,036
Azote total	15,05
Matières albuminoïdes	1,76

Vitelline (moins de 1 p. 100 de P).
Possède des allures de globuline; soluble dans les acides; dédoublée par la pepsine chlorhydrique en :

- *Albumine.*
- *Paranucléine* (2-3 p. 100 de P), également appelée nucléine autrefois; dédoublable en :
  - *Albumine.*
  - *Acide paranucléinique* (7-9 p. 100 de P; Altmann). Produits de dédoublement inconnus; ne fournit pas de bases de la nucléine.

(1) Lilienfeld, *Du Bois Reymond's Archiv*, 1892, p. 168; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 116.
(2) Kossel, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 511, 1884; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 25.

Leuconucléine	68,78
Histone	8,67
Lécithine	4,51
Graisses	4,02
Cholestérine	4,80
Glycogène	0,80
Bases de nucléine à l'état de combinaison argentique	15,17

2. *Plaquettes sanguines et granulations élémentaires.*

On sait depuis longtemps que le sang contient, à côté des globules rouges et des leucocytes, d'autres éléments figurés que Donné, Zimmermann, Max Schultze ont décrit les premiers (1). Ce sont les plaquettes sanguines auxquelles il faut ajouter les granulations élémentaires.

Les plaquettes sanguines (de Bizzozero) sont de petits disques incolores, de forme arrondie ou ovalaire, et dont le diamètre est environ le tiers ou la moitié de celui des globules rouges. D'après Fusari on en compte 180.000 à 250.000 dans un centimètre cube. On peut apercevoir ces éléments dans le sang en circulation en observant le mésantère du cochon d'Inde ou l'aile de la chauve-souris. D'après Bizzozero, elles se déposent en masse sur des fils plongés dans le sang frais. On les obtient facilement en déposant une goutte d'acide osmique au 1/10e ou de liquide de Hayem sur la pulpe du doigt et piquant à travers la goutte. Elles s'altèrent très rapidement après leur sortie des vaisseaux, se divisent en fragments, puis disparaissent complètement. Elles peuvent s'agglomérer en petites masses que l'on trouve dans le sang coagulé, unies à des filaments de fibrine.

Les opinions les plus diverses ont été soutenues en ce qui touche l'origine et le rôle de ces éléments. Hayem les considérait comme les précurseurs des globules rouges, d'où le nom d'*hématoblastes* qu'il leur a donné. D'autres auteurs nient que ces éléments existent préformés dans le sang (Löwit, Wooldridge), contrairement à l'opinion défendue par Bizzozero, Schimmelbusch, Laker. On n'est pas mieux d'accord sur leur rôle. Bizzozero en fait des centres de formation de la fibrine, tandis qu'Al. Schmidt et ses élèves leur dénient toute influence sur le phénomène de la coagulation. En ce qui concerne leur nature chimique, Löwit se fondant sur la manière dont les plaquettes sanguines se comportent vis-à-vis de l'eau, des alcalis et des acides étendus, des solutions salines étendues et concentrées, les considère comme formées par une globuline et propose de les appeler *plaquettes de globuline* (*Globulinplättchen*). A quoi Lilienfeld objecte, très justement, que les réactions de dissolution par exemple, vis-à-vis des dissolutions salines ne suffisent pas pour faire le diagnostic d'une globuline. La vitelline, riche en phosphore, et la sérumglobuline, qui en est exempte, ont toutes deux, vis-à-vis des dissolutions salines, les allures d'une globuline, ce qui ne les empêche pas d'être foncièrement différentes au point de vue chimique. Lilienfeld a eu l'idée de soumettre ces éléments à l'action de la

(1) Pour l'historique de cette question, voy. l'ouvrage de Hayem (*Le Sang*, Paris, 1889). Voy. aussi l'étude historique et critique de L. Lilienfeld, *Du Bois-Reymond's*, *Arch.*, 1892, p. 115.

pepsine chlorhydrique. Il se produit alors une dissociation de la plaquette en une substance homogène qui se dissout rapidement et en une masse granuleuse qui apparaît avec une grande netteté et reste insoluble. Ce résidu insoluble se dissout dans l'acide chlorhydrique et l'acide azotique concentrés, dans la potasse étendue; il est gonflé par l'eau salée diluée, gonflé et détruit par le carbonate de sodium et le phosphate de sodium étendus. Dans sa masse tout entière, la plaquette sanguine est soluble dans l'ammoniaque, dans l'acide chlorhydrique et l'acide azotique concentré, le carbonate d'ammonium, la potasse étendue, l'acide acétique dilué. Lilienfeld conclut de ces essais que dans les plaquettes sanguines, la masse granuleuse est formée par une nucléine, la masse homogène par une albumine. Il est probable que primitivement la plaquette est constituée par une nucléoalbumine, que les réactifs dédoublent ensuite en albumine et en nucléine. Comme, d'autre part, les modifications morphologiques, les réactions de coloration, etc., que l'on obtient au cours des réactions qu'on vient d'énumérer sont tout à fait analogues à celles que présentent les leucocytes soumis à l'action des mêmes agents, Lilienfeld conclut de là que les plaquettes sanguines proviennent des noyaux des leucocytes. Hlava et un certain nombre d'élèves d'Al. Schmit considèrent également ces éléments comme des débris de leucocytes, conclusion qui est une conséquence naturelle de la théorie de la coagulation défendue par l'école de Dorpat.

Les *granulations élémentaires* sont de petits fragments irréguliers de protoplasma qui proviennent probablement de la destruction des globules blancs ou des plaquettes sanguines.

CHAPITRE III.

LE SÉRUM ET LA FIBRINE.

§ I. Le sérum.

On a indiqué plus haut comment le sérum sanguin procède du sang total et comment on peut l'obtenir aussi exempt que possible des éléments qui forment le caillot (1).

Le sérum est un liquide albumineux d'une consistance un peu visqueuse, d'une saveur salée. Sa couleur est d'un jaune plus ou moins foncé, jaune pâle chez l'homme avec une légère pointe de vert, d'un jaune ambré franc chez le cheval. Le sérum est ordinairement limpide; mais, après un repas riche en graisse, il peut être opalescent ou même laiteux. Sa densité qui varie, chez l'homme, entre 1027 et 1032, est en moyenne 1028. Sa réaction est plus fortement alcaline que celle du plasma sanguin dont il provient.

Le sérum sanguin renferme un certain nombre de matières organiques et minérales qui doivent être considérées comme des éléments constants; d'autres, au contraire, sont des substances étrangères accidentellement introduites dans le torrent sanguin par la surface intestinale, et que l'organisme dirige ensuite vers les émonctoires naturels. Parmi les premières figurent : des *matières albuminoïdes*, de la *cholestérine*, de la *lécithine*, du *glucose*, et sans doute encore d'autres substances réductrices, des *graisses*, des *sels*, des *savons*, de l'*urée*, de l'*acide urique*, de la *créatine*, des corps du *groupe xanthique*, une *matière colorante* jaune, et des *sels minéraux*. Les secondes sont infiniment variées : ce sont ou bien des médicaments ou des substances accidentellement introduites par l'alimentation et dont l'énumération est sans intérêt, ou des produits de l'altération même des éléments du sang, comme par exemple de l'oxyhémoglobine ou de la méthémoglobine provenant de la destruction du globule. Enfin, le sérum contient des *gaz* dont l'étude sera faite avec celle de la respiration.

(1) Voy. p. 6.

I. LES MATIÈRES ALBUMINOÏDES DU SÉRUM.

Dès 1859, Denis a fait voir que le sérum sanguin contient deux matières albuminoïdes, la « fibrine dissoute », qui paraît être la *sérumglobuline* des auteurs actuels, et la « sérine », plus généralement appelée aujourd'hui *sérum-albumine.* Il précipitait la première en saturant le sérum sanguin de sulfate de magnésium, et la seconde en ajoutant au liquide filtré du sulfate de sodium (1). En dehors de ces deux substances, la présence d'aucune autre matière albuminoïde n'a pu être constatée avec certitude dans le sérum sanguin, bien qu'on ait successivement affirmé l'existence d'un alcali-albumine ou d'une caséine, d'une albumine particulière distincte de la sérum-albumine, etc... (voy. p. 109 et 110), et finalement nos connaissances actuelles sur cette question si controversée, et encombrée d'une nomenclature si touffue (2), s'insèrent encore sans effort dans le cadre tracé il y a 40 ans par le médecin de Commercy.

Ajoutons que plusieurs auteurs, notamment Halliburton, rangent le *ferment de la fibrine* parmi les matières albuminoïdes du sérum.

1. *Sérum-globuline.*

Cette substance a été décrite d'abord avec quelques détails par Panum (3), qui l'obtenait en petite proportion en diluant simplement le sérum avec un volume considérable d'eau distillée, et, en plus grande quantité, en ajoutant avec précaution au sérum dilué, de l'acide acétique étendu, ou encore en faisant passer dans le liquide un courant d'acide carbonique. Panum appliqua à cette substance le nom de *sérum-caséine*, non pas parce qu'il croyait à l'identité de ce corps avec la caséine du lait, mais simplement à cause de sa précipitation par l'eau et l'acide acétique. La *sérum-caséine* de Panum est probablement différente des corps décrits à la même époque par Guillot et Leblanc (4) et par Moleschott (5), qui s'efforçaient de démontrer la présence de la caséine dans le sang en s'appuyant sur ce fait que le sérum sanguin coagulé par la chaleur et filtré donne un précipité en présence de l'acide acétique. Il est très probable que la matière albuminoïde ainsi obtenue est une alcali-albumine, résultant de l'action de la chaleur sur le sérum alcalin. Une *sérum-caséine* a été décrite aussi par Kühne (6) et par Eichwald (7). Le premier l'obtenait en traitant jusqu'à refus par un courant d'acide carbonique le sérum étendu d'eau, puis ajoutant avec précaution de l'acide acétique au liquide filtré. Eichwald, au contraire, recueillait

(1) Denis, *Mémoire sur le sang*, Paris, 1859, p. 39 et 184.

(2) Voy. sur ce point Rollet, *Blut und Blutbewegung*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, (t. IV, 1re part., p. 90 et 99, Leipzig, 1880), auquel nous empruntons en grande partie l'historique qui va suivre.

(3) Panum, *Arch. f. path. Anat.*, t. IV, p. 17, 1852.

(4) Guillot et Leblanc, *Compt. rend.*, t. XXXI, p. 585, 1851.

(5) Moleschott, *Arch. f. physiol. Heilkunde*, nouvelle suite, t. II, p. 105, 1852.

(6) Kühne, *Lehrb. d. physiol. Chem.*, p. 175. Leipzig, 1866.

(7) Eichwald, *Beiträge zur Chem. d. gewebebild. Substanzen*, Berlin, 1873.

le précipité qui se forme lorsqu'on dilue à plusieurs reprises, avec des volumes croissants d'eau distillée, le même liquide filtré. L'un et l'autre considéraient les précipités ainsi obtenus comme une *alcali-albumine*. Mais Hammarsten a montré que la précipitation de la sérum-globuline par l'acide carbonique est toujours incomplète et que par l'addition d'acide acétique ou de nouvelles quantités d'eau, on continue simplement la précipitation de cette substance. D'ailleurs si le sang contenait une alcali-albumine, celle-ci serait déjà précipitée par l'acide carbonique. Or, le précipité produit par ce gaz se comporte tout à fait comme une globuline et est entièrement soluble dans l'eau salée. Là où des constatations inverses ont été faites, cette insolubilité tenait évidemment à cette particularité aujourd'hui bien connue, à savoir que la sérum-globuline, maintenue un certain temps sous l'eau perd, peu à peu, sa solubilité dans l'eau salée.

La *sérum-caséine* de Panum fut rangée, peu après, par Al. Schmidt (1) et par Lehmann (2), dans la catégorie des *globulines*, créée par Berzélius, mais pour marquer la part que prend cette substance aux phénomènes de la coagulation, Al. Schmidt lui applique le nom de *substance fibrinoplastique*, tandis que Kühne lui réservait celle de *paraglobuline*. Il vaut mieux, comme l'ont fait Weyl et Hoppe-Seyler, adopter la dénomination de *sérum-globuline*, qui rappelle à la fois l'origine de la matière albuminoïde et la catégorie des matières protéiques à laquelle elle appartient : car, d'une part, la sérum-globuline n'est pas une *caséine*, et, d'autre part, le nom de *substance fibrinoplastique* est liée à une théorie de la coagulation du sang qui, dans ces dernières années, a dû se modifier considérablement. Enfin, le nom de *paraglobuline* est évidemment moins bien choisi que celui de *sérum-globuline*.

La sérum-globuline se rencontre dans le sérum sanguin, le chyle, la lymphe et dans les transsudats. On la rencontre également dans l'urine où elle accompagne très souvent la sérum-albumine.

Préparation. — On étend le sérum sanguin de dix fois son volume d'eau et on fait passer un courant d'acide carbonique, ou bien on neutralise le sérum dilué avec de l'acide acétique étendu et on soumet à la dialyse. La sérum-globuline se précipite. Mais on n'obtient pas par ce procédé la totalité de la sérum-globuline contenue dans le sérum. Il vaut mieux saturer le sérum en nature de sulfate de magnésium à la température de 30°. On filtre à la même température et on lave le précipité avec une solution saturée de sulfate de magnésium. On redissout ensuite la masse en ajoutant une quantité d'eau suffisante et on recommence la précipitation et les lavages jusqu'à ce que le filtrat ne contienne plus d'albumine (sérum-albumine). On redissout ensuite dans très peu d'eau et on soumet à la dialyse (3). A mesure que s'effectue le départ du sulfate de magnésium, la sérum-globuline se précipite (4).

(1) Al. Schmidt, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1862, p. 48.

(2) Lehmann, *Lehrb. d. Physiol.*, 1862, p. 428.

(3) On se sert, avec avantage, pour ces opérations de dialyse des tubes en papier parchemin dont l'emploi a été préconisé d'abord par Kühne et que le commerce fournit aujourd'hui en pièces de plusieurs mètres de longueur (chez K. Brandegger à Ellwangen, en Allemagne). On en découpe un morceau de 0m,60 de long, dont on vérifie la qualité en le remplissant d'eau sous légère pression.

(4) Hammarsten, *Pfluger's Archiv.*, t. XVII, p. 423. — Burkhardt a soutenu que le sulfate de

On peut aussi appliquer à la préparation de la sérum-globuline le procédé employé par Michailow (1) pour la séparation de l'albumine et des globulines du blanc d'œuf. Le sérum étendu de 2 ou 3^{vol} d'eau est saturé par du sulfate d'ammonium en poudre qui précipite la totalité des matières albuminoïdes. La masse est lavée à l'aide d'une solution saturée de sulfate d'ammonium, puis redissoute dans de l'eau et soumise à une dialyse énergique qui précipite la globuline. — Signalons enfin le procédé de Hofmeister et Kauder (2) qui consiste à ajouter au sérum un égal volume d'une solution saturée de sulfate d'ammonium qui, à ce degré de concentration (26^{gr} p. 100), précipite complètement la sérum-globuline, tandis que la précipitation de l'albumine ne commence que pour une teneur en sulfate beaucoup plus élevée.

Les procédés de préparation dans lesquels la précipitation de la globuline est obtenue à l'aide des sels fournissent rapidement de grandes quantités de produit, mais l'élimination complète de cette masse considérable de sels par la dialyse est longue et fastidieuse. Si l'on veut éviter cet inconvénient, il vaut mieux avoir recours à la précipitation du sérum par dilution et passage d'un courant d'acide carbonique, bien que le rendement soit moins bon. Ajoutons que, même dans ce cas, la sérum-globuline est toujours mêlée à un peu de lécithine et de ferment de la fibrine. On ne peut éviter cette dernière impureté qu'en s'adressant à certains transsudats, tels que le liquide de l'hydrocèle, qui en sont parfois exempts.

Propriétés. — Fraîchement précipitée et encore humide, la sérum-globuline est une masse blanche, en flocons très fins, n'ayant en aucune façon la consistance élastique de la substance fibrinogène. Elle dévie à gauche le plan de polarisation. Pour les solutions dans l'eau salée, Frédéricq a trouvé pour $[\alpha]^D$ de

magnésium précipite en même temps que la sérum-globuline un peu d'une albumine qui se comporte comme la sérum-albumine avec cette seule différence qu'elle est précipitable par le sulfate de magnésium. Il se base sur ce fait que si le précipité fourni par le sulfate de magnésium est dissous dans l'eau et soumis à la dialyse, on n'obtient jamais une reprécipitation complète de la masse dissoute, quelle que soit la durée de la dialyse. Cette fraction qui reste ainsi dissoute est aux yeux de Burkhardt une sérum-albumine particulière. Mais Hammarsten a clairement démontré quo la précipitation de la sérum-globuline par la dialyse n'est jamais absolument complète et que si l'on précipite cette prétendue albumine de Burkhardt à l'aide du sel marin pour la redissoudre ensuite dans un peu d'eau, on parvient par la dialyse à obtenir la précipitation d'une fraction de la matière dissoute. Ce précipité a tous les caractères de la sérum-globuline; quant au liquide filtré, il fournit en présence du sulfate de magnésium un nouveau précipité dont la solution aqueuse donne par la dialyse un deuxième précipité ayant les mêmes caractères que le précédent et ainsi de suite. La dialyse est donc un moyen insuffisant pour obtenir la précipitation totale de la sérum-globuline. Seul le sulfate de magnésium est un réactif absolument fidèle (Burkhardt, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVI, p. 322, 1883 ; *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 113. — Hammarsten, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. VIII, p. 467, 1884 ; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 123). D'ailleurs on trouve dans les expériences de Kauder une confirmation des résultats de Hammarsten. En précipitant méthodiquement les matières albuminoïdes du sérum par des quantités croissantes de divers sels on distingue très nettement deux phases: la sérum-globuline se sépare d'abord, puis pour des concentrations beaucoup plus élevées commence la précipitation des albumines. (Kauder, *Arch. f. exper. Path.*, t. XX, p. 411, 1886; *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 119.)

(1) Michailow, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 7, 1884.

(2) Kauder, *Arch. f. exp. Path.*, t. XX, p. 411, 1886; *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 119.

— 47°,8 à — 48°,2 pour la globuline du sérum de sang de bœuf, de cheval, de lapin et de chien. Hammarsten indique, d'autre part, $[\alpha]_D = -47°$ et Haas — 59°,8 (pour la sérum-globuline dissoute dans le carbonate de sodium étendu). — La sérum-globuline ne dialyse pour ainsi dire pas à travers le papier parchemin.

La sérum-globuline est insoluble dans l'eau, soluble, au contraire, dans les dissolutions salines. L'action des sels dépend de la concentration de la solution et de la nature du sel. La sérum-globuline se dissout facilement dans les solutions de sel marin à 5-10 p. 100, moins facilement dans les solutions plus étendues ou plus concentrées. Il suit de là que si l'on étend d'une grande quantité d'eau une solution concentrée de sérum-globuline dans de l'eau salée à 5-10 p. 100, une partie de la matière albuminoïde se précipite. D'autre part, si on introduit un surplus suffisant de sel marin dans la même dissolution, on provoque également une précipitation. Dans la dissolution de sérum-globuline tout à fait pure, cette précipitation pourra être complète. Mais dans les liquides de l'économie (sérum, transsudats divers), la sérum-globuline est accompagnée d'autres substances encore inconnues, très difficiles à éliminer et qui empêchent sa précipitation complète par le sel marin.

Un grand nombre d'autres sels agissent d'une façon analogue sur la globuline du sérum, et on constate que la séparation de la globuline *commence* pour des concentrations très variées, lorsqu'on passe d'un sel à un autre. Les écarts sont très considérables. Ils vont, par exemple, de 8gr,61 p. 100 pour le sulfate de lithium, à 50gr,82 pour le chlorate de sodium. Pour le chlorure de sodium (avec une solution de globuline du sérum à 1,66 p. 100) la précipitation commence à 21gr,8 p. 100 de sel, pour le sulfate de magnésium à 16gr,9 p. 100 (avec 0gr,98 p. 100 de globuline). Les chlorures d'ammonium et de magnésium, les bromures de sodium, de potassium et d'ammonium, les iodures de sodium et de potassium, le chlorate de potassium, les nitrates de potassium, d'ammonium et de magnésium, les acétates d'ammonium et de magnésium, le chromate d'ammonium et le bicarbonate de sodium n'exercent aucune action. Pour ce qui regarde la précipitation *complète* de la sérum-globuline dans le sérum, trois sels seulement entrent en ligne de compte : le sulfate d'ammonium, l'acétate de potassium et le sulfate de magnésium. Ainsi avec le sulfate d'ammonium la précipitation des globulines commence à 14gr,2 p. 100 et est terminée à 23gr,1 p. 100 de sel (1). —

(1) Un grand nombre d'autres particularités intéressantes ont été observées encore en ce qui touche cette action des sels sur les globulines et sur les matières albuminoïdes en général. Hofmeister admet qu'il existe une relation entre le pouvoir diffusif, l'action diurétique ou purgative et l'action de précipitation des sels. On remarquera l'intérêt que présentent ces recherches en ce qui concerne l'action thérapeutique parfois si puissante de certaines eaux minérales. Il est possible que cette action soit en rapport avec des modifications exercées par les sels sur le protoplasma de nos cellules dont l'état d'imbibition ou d'hydratation, et par suite les échanges chimiques peuvent être ainsi puissamment modifiés. (Consulter au sujet de cette action des sels sur les matières albuminoïdes : Méhu, *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1878. — Heynsius, *Pflüger's Archiv.*, t. XXXIV, p. 320, 1884 ; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 6. — Halliburton, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 126, 1884. — G. Kander, *Arch. f. exp. Path.*, t. XX, p. 411, 1886 ; *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 119. — S. Lewith, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIV, p. 1, 1887 ; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 126. — F. Hofmeister, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIV, p. 247, 1888 ; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 3. — O. Nasse, *Pflüger's Arch.*, t. XLI, p. 504, 1887 ; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 5.)

Notons encore que par leur contact prolongé les sels modifient les propriétés physiques de la globuline du sérum. L'évaporation lente (dans le vide) d'une solution de sérum-globuline dans l'eau salée fournit un résidu qui ne se dissout plus qu'incomplètement dans la solution de sel marin. Le contact prolongé avec l'eau pure ou des lavages prolongés sur filtre avec les dissolutions salines produisent le même effet.

La sérum-globuline se dissout dans les alcalis étendus, dans les solutions étendues des carbonates alcalins et des phosphates alcalins bimétalliques. Les acides la précipitent de ces dissolutions, mais incomplètement, parce que le sel formé maintient une certaine quantité de globuline en dissolution. On conçoit même que pour des proportions convenables d'alcali et de globuline, la neutralisation par un acide puisse ne produire aucun précipité. Ces solutions alcalines sont également précipitées par le gaz carbonique. Ce précipité se dissout facilement et totalement dans l'eau salée. Si l'on continue à faire agir le courant d'acide carbonique, une partie de la globuline précipitée repasse en dissolution, puis se reprécipite lorsqu'on abandonne le liquide à l'air, mais alors le précipité n'est plus soluble dans l'eau salée.

La globuline du sérum se dissout aussi dans les acides étendus (et même dans l'eau chargée d'acide carbonique), mais moins facilement que dans les alcalis; un contact prolongé avec les acides la transforme très facilement en acide-albumine, qui n'est pas soluble dans les solutions salines. Ce phénomène peut se produire si on précipite la globuline du sérum par un courant longtemps prolongé d'acide carbonique. On peut alors obtenir un précipité qui est insoluble dans l'eau salée. Les acides (même l'acide carbonique) précipitent la globuline de sa dissolution dans l'eau salée, seulement le précipité n'est plus de la globuline, mais bien de l'acidalbumine.

Le tableau suivant donne les quantités des divers sels nécessaires pour tenir en dissolution dans 100gr d'eau 1gr de sérum-globuline (1). Ces chiffres n'ont qu'une exactitude approchée, mais ils donnent une idée de l'action relative de ces divers dissolvants :

Soude	0gr,002
Carbonate de sodium	0 ,017
Bicarbonate de sodium	0 ,034
Acide acétique	0 ,046
Phosphate de sodium	0 ,092
Sel marin	1 ,974

La température de coagulation des solutions de sérum-globuline oscille entre 68 et 80°, les températures les plus élevées se rapportant aux dissolutions les plus étendues.

2° *Sérum-albumine.*

Préparation. — On s'adresse à du sérum sanguin débarrassé, à l'aide d'une machine à force centrifuge ou par un repos prolongé des éléments figurés qu'il

(1) Al. Schmidt, *Maly's Jahresb.*, t. II, p. 59, 1872.

pouvait tenir en suspension. On peut aussi faire dissoudre dans de l'eau froide de l'albumine du sang telle qu'on la trouve dans le commerce et clarifier la solution par des filtrations répétées à travers du papier très épais. Le liquide obtenu est saturé, à la température de 30°, de sulfate de magnésium, et le précipité de globuline qui s'est produit est séparé par le filtre à la même température. Le liquide filtré limpide est ensuite saturé à 40° de sulfate de sodium; la sérum-albumine, recueillie par filtration, puis redissoute dans l'eau, est précipitée de nouveau dans les mêmes conditions, et cette opération est répétée deux ou trois fois. Finalement la solution est soumise à une dialyse énergique, d'abord à l'aide de l'eau ordinaire (passant autant que possible en un courant continu autour du dialyseur), puis à l'eau distillée jusqu'à disparition de la réaction des sulfates. On ajoute ensuite 3 à 4^{vol} d'alcool et le précipité est immédiatement recueilli sur un filtre, exprimé entre des doubles de papier, puis enfin lavé à plusieurs reprises avec de l'éther que l'on chasse en triturant à l'air, dans de grands mortiers, la poudre blanche obtenue (1).

On peut aussi faire servir à la préparation de l'albumine le procédé de Michaïloff ou celui de Hofmeister et Kauder, fondé sur la précipitation successive de la globuline et de l'albumine par des doses croissantes de sulfate d'ammonium (voy. p. 111). Mais la meilleure méthode paraît être celle de Johansson (2), qui a mis à profit la remarquable résistance que présente la sérum-albumine vis-à-vis des acides, surtout en présence des sels. La méthode consiste à éliminer d'abord la sérum-globuline par le sulfate de magnésium à 30°; on laisse ensuite le liquide revenir à la température ordinaire et on sépare par le filtre le sel cristallisé, puis on précipite la sérum-albumine en ajoutant de 0,5 à 1 p. 100 d'acide acétique. Le produit, recueilli au bout de quelques heures, puis exprimé entre des doubles de papier, est redissous dans de l'eau et précipité par une nouvelle addition de sel et d'acide. Finalement la sérum-albumine est dissoute dans l'eau et la solution est soumise à la dialyse après neutralisation. On achève la préparation comme précédemment, à l'aide de l'alcool et de l'éther.

Propriétés. — La sérum-albumine aussi obtenue se présente, après dessiccation, sous la cloche à acide sulfurique, sous la forme d'une poudre très fine, blanchâtre ou jaunâtre, ou, au contraire, en masses jaunâtres, un peu translucides, si elle a été isolée par évaporation d'une solution aqueuse dans le vide sec ou à 40°.

Le pouvoir rotatoire de la sérum-albumine est, d'après Hoppe-Seyler $[\alpha]_D = -56°$; d'après Haas (3) $[\alpha]_D = -55°,72$ à -62. Il oscillerait, au contraire, suivant Frédéricq (4) entre $-56°,07$ et $-58°,41$ (moyenne : $-57°,27$ pour des concentrations variant de 1,49 à 2,79 p. 100 et pour de l'albumine de cheval, de bœuf et de lapin). Starke (5) estime que ces chiffres sont trop faibles, proba-

(1) K.-V. Starke, *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 17, 1881.

(2) J.-E. Johansson, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 310, 1885; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 156.

(3) Haas, *Pflüger's Archiv.*, t. XII, p. 378, 1876.

(4) Frédéricq, *Bull. Acad. roy. de Belg.* (2), t. XL, n° 7, *Compt. rend.*, t. XCIII, p. 465; *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 170, 1880, et t. XI, p. 151, 1881.

(5) Starke, *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 17, 1881.

blement à cause de l'élimination incomplète de la sérum-globuline; en opérant sur des solutions tout à fait exemptes de globuline, pour l'albumine provenant de liquide d'ascite, d'hydrocèle et d'exsudats pleurétiques chez l'homme, il a trouvé une valeur de $[\alpha]_D$ variant entre — 62°,6 et — 64°,59, et pour l'albumine de cheval $[\alpha]_D$ = — 60°,5. Cet écart assez notable semble indiquer que ces deux albumines ne sont pas identiques. Elles contiennent, d'ailleurs, des proportions de soufre différentes (2,28 p. 100 en moyenne pour l'albumine de l'homme, et 1,8 p. 100 pour celle de cheval). Frédéricq a observé, pour l'albumine du chien, un pouvoir rotatoire plus faible encore $[\alpha]_D$ = — 42°,9 à — 44°,5.

D'après Halliburton (1) la sérum-albumine du sang d'homme est coagulée à la température de 73°. On obtiendrait en outre à 77° et à 85°, deux nouvelles coagulations moins abondantes. Ces températures varient, du reste, avec la réaction, la richesse en sel, la durée de l'action de la chaleur. Halliburton a trouvé ces trois albumines α, β et γ dans le sérum du sang d'homme, de singe, de chat, de chien, de porc et de lapin, ainsi que dans divers exsudats ou transsudats pathologiques. Chez le bœuf et le mouton la variété α fait défaut. Parfois on voit apparaître chez le chien, le mouton et le bœuf une quatrième variété δ, coagulable à 87°. Kauder (2) distingue également deux variétés de sérum-albumines, coagulables respectivement à 57-65° et à 77-80°. Enfin Starke (3) indique qu'une solution de sérum-albumine à 1-1,5 p. 100 est coagulée à la température de 50° lorsqu'elle est très pauvre en sel, à 75-80°, au contraire, après addition de 50 p. 100 de sel.

Cette question de l'influence des sels sur la coagulation de l'albumine du sérum (ou de l'œuf) a provoqué un très grand nombre de recherches. Les expériences très curieuses de Rosenberg, et qui ont été exposées au début de cet ouvrage (voy. à l'article : *Matières albuminoïdes*), permettent de considérer ce long débat comme terminé.

La sérum-albumine se dissout dans l'eau en donnant une solution limpide, ou légèrement opalescente si l'on a employé le procédé de Johansson. L'addition d'alcool précipite la sérum-albumine en flocons qui se dissolvent facilement et entièrement dans l'eau, si le contact avec l'alcool n'a pas duré trop longtemps. La sérum-albumine est en effet bien moins sensible à l'action de l'alcool que l'albumine de l'œuf. D'après Hammarsten (4), elle devient plus rapidement insoluble dans l'eau par un contact avec l'alcool faible qu'avec l'alcool fort. La sérum-albumine est précipitée par certains sels, mais pour des concentrations très supérieures à celles qui assurent la précipitation totale des globulines. Lewith (5) a montré que (dans un sérum sanguin à 0,99 p. 100 de matières albuminoïdes), la précipitation de la sérum-albumine par le sulfate d'ammonium commence

(1) Halliburton, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 126, 1884, et *Lehrb. d. Chem. Physiol.*, trad. all. de Kayser, Heidelberg, 1893, p. 262. — Les températures varient peu d'une espèce animale à l'autre. Sur 17 espèces examinées par Halliburton sur ce point, les limites extrêmes ont été 72° et 74°.

(2) Kauder, *loc. cit.*

(3) Starke, *loc. cit.*

(4) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VI, p. 222, 1882.

(5) Lewith, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIV, p. 1, 1887; *Maly's Jahersb.*, t. XVII, p. 126.

pour 33,6 p. 100 et est achevée pour 47,2 p. 100 de sel. L'acétate de sodium précipite la sérum-albumine (dans un sérum à 2,26 p. 100 de matières albuminoïdes) entre 64gr,6 p. 100 et (plus de) 82,2 p. 100 de sel. Ces deux sels sont les seuls qui agissent à la fois sur les albumines et les globulines.

La sérum-albumine est transformée par les alcalis ou les sels à réaction alcaline (carbonates alcalins, phosphates alcalins trimétalliques) en alcali-albumine. Par neutralisation de la solution on précipite la matière albuminoïde nouvelle. On a insisté plus haut (p. 113) sur les particularités que présentent ces réactions et qui expliquent tant de résultats contradictoires. La sérum-albumine présente, au contraire, une résistance remarquable vis-à-vis des acides qui ne la transforment que très lentement en acidalbumine. Johansson a constaté qu'à la température ordinaire des solutions de sérum-albumine à 1,6 p. 100, additionnées de 1-2 p. 100 d'acide acétique ou de 0,25 p. 100 d'acide chlorhydrique, ne contiennent pas trace d'acidalbumine même au bout d'un mois. En présence des sels neutres, tels que le sulfate de magnésie introduit jusqu'à saturation, cette résistance est augmentée à un point tel que, avec une proportion de 1 p. 100 d'acide chlorhydrique, on n'observe au bout de huit jours aucune production d'acidalbumine; l'action de la soude est à 0,2 p. 100 au contraire beaucoup plus rapide. Enfin, avec les acides ou les alcalis concentrés, la transformation est très rapide, comme le montre la brusque augmentation du pouvoir rotatoire.

Voici enfin un tableau donnant la composition élémentaire des deux matières albuminoïdes du sang d'après Hammarsten. Les deux sérum-albumines proviennent : la première, d'un exsudat pleurétique chez l'homme; la seconde, ainsi que la sérum-globuline, du sérum de sang de cheval.

	C	H	Az	S	O
Sérum-albumine. . .	52,25	6,65	15,88	2,25	22,95
Id . . .	53,03	6,85	16,04	1,80	22,26
Sérum-globuline. . . .	52,71	7,01	15,85	1,11	23,24

II. AUTRES MATÉRIAUX ORGANIQUES DU SÉRUM.

Graisses et savons. — La teneur du sérum en graisses est très variable. Chez l'animal à jeun on en trouve de 1-7 p. 1000; chez le chien, Röhrmann et Mühsam (1) en ont extrait de 6,68 à 9,18 p. 1000 du sang de la veine fémorale et de la carotide. Après ingestion d'aliments riches en graisse, Röhrig (2) en a trouvé chez le chien jusqu'à 12 p. 100. Le sérum est alors tout à fait lactescent. Ce phénomène est constant et particulièrement frappant chez les jeunes oies soumises à l'engraissement. Le sérum du sang de saumon, au moment de la fonte des

(1) Röhrmann et Mühsam, *Pflüger's Archiv.*, t. XLVI, p. 383, 1889; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 122, 1889.

(2) Röhrig, *Maly's Jahresb.*, t. IV, 113, 1874.

masses musculaires et du développement correspondant de l'ovaire, fournit par le repos une véritable couche de crème (1).

Le sérum sanguin contient aussi des savons; les premiers acides de la série formique ne sont pas représentés, ou à peine par des traces, mais on trouve les acides palmitique et stéarique, ainsi que l'acide oléique, à l'état de savons de potasse. La présence des savons a été à la vérité contestée par Lebedeff (*Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 34) et par Röhrig et par Zawilsky (*Ibid*, t. IV, p. 113 et t. VII, p. 50). Mais Hoppe-Seyler a montré que cette assertion est erronée. Dans le sérum de bœuf, de cheval et de chien, il a pu doser de 0,05 à 0,12 p. 100 de savons (exprimés en acide gras), et dans celui d'un homme atteint de pneumonie, 0,062 p. 100 de savon, à côté de 0,1318 p. 100 de graisses neutres. (*Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, t. VIII, p. 503, 1884.)

Glucose et corps avoisinants. — La présence dans le sang ou le sérum sanguin de corps réduisant l'oxyde de cuivre en solution alcaline a été constatée depuis longtemps par Tiedemann et Gmelin, Magendie, Frerichs, qui remarquèrent qu'après ingestion d'aliments féculents le sang contient une substance réductrice. Mais c'est Claude Bernard (2) qui a montré le premier que, même chez les animaux nourris de viande, le sérum sanguin contient du sucre d'une façon constante, et soit de 0,110 à 0,115 p. 100 dans le sang de la carotide; de 0,067 à 0,125 p. 100 dans celui de la jugulaire; de 0,125 à 0,145 dans celui de l'artère crurale, et enfin de 0,073 à 0,139 dans celui de la veine crurale. Ces résultats ont été confirmés depuis par un très grand nombre d'observateurs. On se contentera de reproduire ici les résultats obtenus par von Mering (3) pour le sérum de sang de chien (sang de la carotide).

Alimentation.	Sucre p. 100.
—	—
Amidon et sucre	0,125
— —	0,235
Pain	0,130
Viande	0,115
—	0,212
Après 44 heures de jeûne	0,150
— 48 —	0,145
— 5 jours —	0,133

Toutes ces déterminations, faites en mesurant le pouvoir réducteur du sang, supposaient démontrée l'identité du principe réducteur et du glucose, mais en réalité cette démonstration n'était pas faite avec une entière certitude et ne l'est pas encore aujourd'hui, bien que cette identité soit infiniment probable, au moins en ce qui concerne une partie des substances réductrices du sérum. En effet, malgré les recherches d'Ewald (4), d'Abeles (5), de Külz (6), on n'a pu

(1) Jaquet, *Inaug. Dissert.* Bâle, 1889, p. 26.
(2) Bernard, *Soc. de biol.*, t. I, p. 121, 1849.
(3) Von Mering, *Arch. f. Anat. u. physiol.*, 1877, p. 385.
(4) Ewald, *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1875, n°s 51 et 52.
(5) Abeles, *Wiener med. Jahrb.*, 1875.
(6) Külz, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. IV, p. 145.

encore extraire ce sucre en nature. La démonstration repose donc uniquement sur ces trois réactions, à savoir que le sérum contient une substance qui réduit les solutions alcalines d'oxyde de cuivre, fermente avec la levure de bière et dévie à droite la lumière polarisée. A ces réactions, M. Pickardt (1) vient d'en ajouter une quatrième. En opérant sur de grandes quantités de sang de bœuf et de chien, il a pu en isoler, d'après la méthode récemment proposée par Abeles (2), des solutions donnant avec le chlorhydrate de phénylhydrazine et l'acétate de sodium des cristaux de glucosazone ayant la couleur et le point de fusion (204-205°) caractéristiques.

Il est donc permis de considérer comme certain qu'au moins une partie des substances réductrices du sérum est constituée par du glucose, et l'on peut ajouter immédiatement que c'est la plus forte partie. Mais d'autres substances interviennent certainement aussi, en tant que substances réductrices ou déviant à droite le plan de polarisation. Ainsi, on sait que pendant la lactation le *lactose* apparaît dans les urines; il faut admettre, par conséquent, que dans ces conditions le sang peut en contenir de petites quantités. Von Mering a constaté d'autre part qu'il existe dans le sang, après ingestion d'amidon ou de dextrine, des substances dont le pouvoir réducteur augmente en présence des acides étendus et à chaud; peut-être s'agit-il ici de *maltose* ou de *dextrine* (3). J. Salomon (4) et Huppert (5) ont également démontré la présence du *glycogène* dans le sang (de 5 à 10^{mg} p. 1000 chez le bœuf), et Freund (6) indique qu'il a pu retirer du sang de l'homme et du bœuf : 0,11 et 0,17 p. 100 de *gomme animale* (de Landwehr). Enfin, après ingestion de *saccharose*, le sang peut contenir de petites quantités de ce corps. Tous ces composés sont dextrogyres comme le glucose et tous soit immédiatement, soit après l'action des acides étendus, réduisent la liqueur de Fehling. D'autre part, Otto (7) s'est assuré qu'en mesurant le pouvoir réducteur du sang avant et après action de la levure de bière, on trouve des résultats sensiblement différents. Chez l'homme, il a trouvé dans un cas 0,118 p. 100 de sucre (réducteur et fermentescible), et 0,029 p. 100 de substances réductrices, mais non fermentescibles. Ces résultats sont confirmés par Seegen (8), qui a trouvé que l'acide carbonique produit par la fermentation ne correspond qu'aux 70 ou 80 centièmes du sucre dosé par réduction. Enfin, Jacobsen (9) a montré que les substances réductrices et non

(1) M. Pikardt, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. XVII, p. 217, 1892.

(2) Abeles, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 97, 1891.

(3) Peut-être aussi de dérivés glycuroniques (voy. plus bas).

(4) Salomon, *Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 130, 1877, et t. XXII, p. 143, 1892.

(5) Huppert, *Centralbl. f. Physiol.*, 1892, p. 394, et *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 143. — Voy. aussi les dosages récemment effectués par Huppert (*Zeitsch. f. Physiol. Chem.*, t. XVIII, p. 144, 1893).

(6) Freund, *Centralbl. f. Physiol.*, 1892, p. 345; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 143.

(7) Otto, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 147, 1884.

(8) Seegen, *Pflüger's Archiv.*, t. XXXVII, p. 369, 1885, et *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 167. — Il convient d'ajouter ici que Seegen interprète ses résultats d'une manière toute différente, bien qu'il admette la présence dans le sérum de petites quantités de substances réductrices non fermentescibles.

(9) Jacobsen, *Centralbl. f. Physiol.*, 1892, p. 368; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, 142.

fermentescibles du sang sont les unes solubles et les autres insolubles dans l'éther. La partie soluble dans l'éther a toutes les propriétés de la *jécorine*, découverte par Drechsel (1), dans le foie du cheval. La partie insoluble dans l'éther échappe encore à toute analyse.

Dans ce groupe de substances réductrices rentrent probablement quelques-uns des dérivés de l'*acide glycuronique*. On sait qu'un très grand nombre de corps organiques — appartenant principalement à la série aromatique — se combinent, lorsqu'on les introduit dans l'organisme, à l'acide glycuronique et s'éliminent sous la forme des dérivés conjugués de cet acide. L'acide glycuronique dévie à droite la lumière polarisée et possède vis-à-vis de l'oxyde de cuivre un pouvoir réducteur égal à celui du glucose. Ses dérivés dévient, il est vrai, tous à gauche, mais quelques-uns d'entre eux possèdent aussi, comme l'acide glycuronique, le pouvoir réducteur. Tels sont : l'acide *urochloralique* ou *trichloréthylglycuronique*, le premier en date et qui a été découvert par Musculus et von Mering dans l'urine après ingestion de chloral, l'acide *uronitrotoluolurique*, l'acide *bromophénylmercapturo-glycuronique*, l'acide *paramidophénol-glycuronique*. Ces substances que l'on trouve dans l'urine existent certainement dans le sang et, comme nos aliments, principalement les aliments végétaux, contiennent un grand nombre de corps aromatiques, on conçoit qu'à l'état normal des composés de ce genre puissent exister dans le sang. Les recherches de Külz, Haas et d'autres observateurs rendent probable la présence de dérivés glycuroniques dans l'urine normale, et s'il en est ainsi, leur présence dans le sérum sanguin devient également très admissible (2).

Urée, acide carbamique, acide urique. — La présence de l'*urée* dans le sang a été établie en 1821 par Prévost et Dumas, au cours de leurs célèbres expériences sur l'extirpation du rein et la formation de l'urée en dehors de cet organe. Les premières déterminations quantitatives sont de Picard, de Poiseuille et Gobley, Meissner et Shepard, Meissner et Gœmann (3), et se rapportent au sang de cheval, de bœuf, de chien, de chèvre et de lapin. La question fut reprise peu après par Würtz à l'aide de méthodes plus précises, puis par Munk, Pekelharing, Treskin (4). Les quantités d'urée paraissent varier à l'état normal

(1) Dreschsel, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 288, 1886. — La jécorine est une substance phosphorée et sulfurée, que l'eau gonfle en une sorte d'empois. Elle est soluble dans un grand volume d'eau, et dans l'éther aqueux. Elle redissout l'oxyde de cuivre en présence d'un alcali et le réduit à chaud. Les acides chlorhydrique ou azotique la décomposent à chaud avec mise en liberté d'acide stéarique.

(2) L'acide glycuronique CHO.(CHOH)^4, COOH $= C^6H^{10}O^7$ est évidemment un produit d'oxydation du sucre, et dans les conditions ordinaires, n'apparaît sans doute dans l'organisme que transitoirement. Si, au contraire, il rencontre des substances capables de former avec lui des dérivés conjugués, il acquiert par ce fait une résistance plus grande et on le voit alors apparaître dans les urines. Le lecteur trouvera dans Neubauer et Vogel, *Analyse des Harns*, 9e éd. par Huppert et Thomas, p. 116 et suiv. (Wiesbaden, 1890), avec toute la bibliographie afférente, un excellent résumé de cette question si intéressante au point de vue du chimisme de l'économie animale.

(3) Picard, *De la présence de l'urée dans le sang*, Thèse, Strasbourg, 1856. — Poiseuille et Gobley, *Compt. rend.*, t. XLI, p. 164, 1859. — Meissner, *Zeitschr. f. rat. Med.*, 3e série, t. XXXI, p. 242, etc.

(4) Würtz. *Compt. rend.*, t. XLI, p. 52, 1859. — Munk, *Pflüger's Arch.*, t. XI, p. 100, 1874.

dans des limites assez étendues, si l'on en juge par les chiffres suivants obtenus pour le sang de chien.

Würlz	0,0192 p. 100.
Treskin	0,011 — 0,058
Munk	0,238 — 0,0533
Pekelharing	0,014 — 0,085

L'urée se trouve également dans le sang des animaux à sang froid; chez les raies et les squales, dont les divers organes sont si remarquablement riches en urée (1), la teneur du sang est très élevée. M. von Schröder (2) en a trouvé récemment dans le sang du *Scyllium catulus*, pêché à la station zoologique de Naples, 2,61 p 100 en moyenne. Comme cette urée n'est probablement contenue que dans le plasma, on peut calculer pour ce dernier une teneur en urée de 3,1 p. 100. M. von Schröder conclut avec raison de ces déterminations que cette espèce sanguine représente certainement le tissu le plus riche en urée qui ait été soumis à l'analyse (3).

Drechsel (4) s'est efforcé de démontrer la présence de l'*acide carbamique* dans le sang de chien et ce fait a été généralement admis, malgré les objections de Hofmeister (5). Récemment, Drechsel (6) a retrouvé ce même acide dans l'urine de cheval, et peu de temps après, Abel et Muirhead (7) ont signalé ce fait très intéressant que l'ingestion de fortes doses de chaux amène l'élimination par les urines d'une notable quantité d'un sel de chaux qui paraît être du carbamate de chaux. L'urine devient alcaline, bien qu'elle soit absolument exempte des micro-organismes de la fermentation ammoniacale; elle contient un sel de chaux soluble qui n'est pas du bicarbonate de chaux, et qui se décompose en dégageant de l'ammoniaque et de l'acide carbonique, et en laissant déposer du carbonate de chaux. Enfin, Massen et Paulow (8) ont constaté que l'urine du chien ayant subi l'opération de la fistule d'Eck (9) contient d'une manière constante de l'acide carbamique, et que les accidents très graves (crampes

— Pekelharing, *ibid.*, t. XI, p. 602 et *Arch. néerland.*, t. X, 1874. — Treskin, *Arch. f. path. Anat.*, t. LV, p. 488.

(1) Stædeler et Frerichs, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. LXXIII, p. 48, 1858.

(2) M. von Schröder, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XVI, p. 576; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 315, 1889.

(3) Rappelons à ce propos le procédé très commode employé par Haycraft pour l'extraction de l'urée du sang (Halliburton, *Lehrb. d. physiol. Chem.*, trad. all. de Kaysbr, Heidelberg, 1893, p. 265).

(4) Drechsel, *Maly's Jahresb.*, t. V, p. 66, 1875.

(5) Hofmeister, *ibid.*, t. VI, p. 93, 1876.

(6) Drechsel, *Archiv. de Du Bois Raymond's*, 1891, p. 236 *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 193.

(7) Abel et Muirhead, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXXI, p. 15, 1892 et *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 2111.

(8) V. Massen et J. Paulow ; M. Hahn et M. Nencki, *Arch. des sciences biolog. de St-Pétersbourg*, 1892, t. 101 ; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 214.

(9) Cette opération consiste à lier la veine porte à son entrée dans le foie et à établir une fistule entre la veine porte et la veine cave. Des chiens ainsi opérés ont été conservés pendant plusieurs mois.

tétaniques, ataxie, etc.) que l'on observe chez ces animaux, reproduisent exactement le tableau de l'empoisonnement par l'acide carbamique. Dans la partie chimique du même travail, Hahn et Nencki sont arrivés à cette conclusion, que l'urine du chien et de l'homme renferme presque constamment de l'acide carbamique. Ces faits sont du plus haut intérêt et apportent un appui inattendu à la théorie de Drechsel sur la formation de l'urée aux dépens de l'acide carbonique et de l'ammoniaque, avec production intermédiaire d'acide carbamique. Ajoutons que Hahn et Nencki ont pu saisir chez les chiens porteurs de la fistule d'Eck, des relations très nettes, en ce qui concerne la production de l'urée, entre l'ammoniaque, l'acide carbamique et l'urée.

Scherer et Strecker (1) ont trouvé de petites quantités d'*acide urique* dans le sang de bœuf (0,031 p. 1000). Meissner (2) l'a signalé également chez la poule nourrie avec de la viande, et dont le sang contient, d'après W. von Schrœder (3), jusqu'à 0,01 p. 100 d'acide urique après ingestion de grandes quantités de viande et au moment de la digestion. Enfin, Abeles (4) a pu constater la présence de l'acide urique dans le sang normal de l'homme.

Créatine, hypoxanthine. — Voit (5) a trouvé dans le sang de bœuf de 0,055 à 0,108 p. 100; dans le sang du chien de 0,03 à 0,07 p. 100 de *créatine*.

L'*hypoxanthine* ne paraît pas exister dans le sang frais, mais seulement dans le sang déjà altéré des cadavres (Salomon).

Acide hippurique, acide succinique, acide sarcolactique. — La présence de l'*acide hippurique* a été signalée pour le sang de bœuf par Verdeil et Dolfuss (6); pour le sang d'homme par Hervier (7). Meissner et Shepard (8) contestent absolument l'exactitude de ce fait, mais étant donnée la présence constante de l'acide hippurique dans l'urine de l'homme (de $0^{gr},1$ à $1^{gr},0$ dans les 24 heures), il est infiniment probable que cet acide doit aussi se rencontrer en petite quantité dans le sérum (9).

L'*acide succinique* a été trouvé en petites quantités dans le sang par Meissner. On sait d'ailleurs que l'on a signalé la présence de l'acide succinique dans les excréments.

L'*acide lactique* (sarcolactique) est un principe constant du sang (chien, lapin), même chez les animaux qui ont été soumis à un repos prolongé. Gaglio

(1) Cités par Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 431, Berlin, 1881.
(2) Meissner, *Zeitschr. f. rat. Med.*, 3ᵉ série, t. XXXI, p. 148.
(3) W. von Schrœder, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 148, 1887.
(4) Abeles, *Wiener Med. Jahrb.*, 1887, p. 479; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 148.
(5) Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. IV, p. 93.
(6) Verdeil et Dolfuss, *Soc. de biol.*, t. I, p. 225; t. II, p. 79, 1849-50.
(7) Hervier, *Gaz. méd.*, 1851, p. 76.
(8) Meissner u. Shepard, *Unters üb. d. Entst, d. Hippursäure*; Hanovre, 1866.
(9) On pourrait objecter ici que l'acide hippurique se formant dans le rein même aux dépens du glycocolle et de l'acide benzoïque ou des substances pouvant fournir de l'acide benzoïque) ainsi que l'ont démontré Bunge et Schmiedeberg, le sang peut très bien n'en pas contenir, mais Salomon a démontré que chez le lapin la production de l'acide hippurique continue après l'extirpation du rein.

en a trouvé $0^{gr},021$ et $0^{gr},017$ dans le sang de la carotide de deux chiens qui avaient jeûné pendant 24 et 48 heures. Après un travail musculaire intense (provoqué par des excitations électriques), Spiro a pu en extraire jusqu'à 0,050 environ du sang de chien. Gaglio a constaté qu'en passant à travers le rein ou le poumon (détachés de l'organisme), le sang s'enrichit en acide lactique.

Cholestérine et lécithine. — Le plasma sanguin ainsi que le sérum contiennent toujours quelques millièmes de *cholestérine*, déjà signalée par Denis (1), et de *lécithine* (2) qui proviennent probablement des produits de destruction des globules blancs après la sortie du sang hors des vaisseaux. Hoppe-Seyler (3) a extrait du sérum sanguin d'un homme atteint de pneumonie 0,216 p. 100 de cholestérine et 0,3506 p. 100 de lécithine.

Pigments. — Les *pigments* du sérum sanguin sont fort mal connus. Hammarsten (4) a démontré que le sérum du sang de cheval, dont la couleur est d'un jaune ambré franc, contient de la bilirubine, à côté d'autres pigments. La matière colorante jaune du sérum paraît appartenir au groupe des *lutéines* (du jaune d'œuf) que beaucoup d'auteurs confondent avec les *lipochromes* ou matières colorantes jaunes des graisses ou du beurre (5). Krukenberg (6) décrit une lipochrome extraite à l'aide de l'alcool amylique du sérum de sang de bœuf. Sa solution présente deux bandes d'absorption, dont l'une couvre F et dont l'autre est située entre F et G.

D'après Mac Munn (7), le sérum du sang de mouton contiendrait de la *cholétéline* ou une substance analogue, mais pas de lipochrome. Pour Maly (8), les réactions spectrales du sérum de sang de bœuf sont celles de l'*hydrobilirubine*.

Enfin, Halliburton (9) a constaté que le caillot séparé du sang des poules et des pigeons au moyen de la chaleur abandonne à l'alcool un pigment rouge orangé, huileux, soluble dans l'éther, le chloroforme; le sulfure de carbone insoluble dans la térébenthine et présentant en solution étendue une bande d'absorption dont le milieu coïncide avec F ($\lambda = 471 - 500$). Cette matière colorante, différente de la lutéine du sérum des mammifères, est colorée en vert par l'acide nitrique fumant, en violet par l'acide sulfurique et l'iode. Le pigment du sérum de tortue se comporte d'une manière analogue.

Ferments. — On décrira plus loin le *ferment de la fibrine* auquel Al. Schmidt attribue un rôle si considérable dans sa théorie de la coagulation Le sérum

(1) Denis, *Recherches sur le sang*, Paris, 1830. — Boudet, *Ann. de Chim. et Phys.*, t. LII, p. 341, 1833. — Lecanu, *Étud. chim. sur le sang*, Paris, 1837. — Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, p. 140, Berlin, 1866-70.

(2) Hoppe-Seyler, *loc. cit.*

(3) Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, t. VIII, p. 503, 1884.

(4) Hammarsten, *Maly's Jahresb.*, t. VIII, p. 129, 1878.

(5) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 434, Berlin, 1881.

(6) Krukenberg, *ibid.*, t. XV, p. 139.

(7) Mac Munn, *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 211, 1881.

(8) Maly, *ibid.*, t. II, p. 237.

(9) Halliburton, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 138, 1886.

contient, en outre, un ferment qui *saccharifie* les matières amylacées avec production de glucose (1).

Ce fait, qui ressort nettement d'un travail récent de Röhmann (2), n'a rien de surprenant, étant donné ce que l'on sait aujourd'hui sur l'extrême diffusion des ferments solubles dans l'organisme. La présence de la pepsine dans l'urine et celle d'un ferment saccharifiant dans le même liquide sont aujourd'hui bien établis (3). Il n'y a donc rien de surprenant à rencontrer un ferment diastatique dans le sang.

Ferment glycolytique. — Le sucre disparaît peu à peu dans le sang conservé hors des vaisseaux. Cette *glycolyse* est d'autant plus rapide que la température est plus élevée, pourvu que cette température reste inférieure à 55°. Dans le sang conservé à l'abri des microorganismes, cette destruction du sucre ne se produit plus, à condition que le sang ait été porté préalablement à une température égale ou supérieure à 55°.

Lépine admet que le sang circulant contient un ferment soluble, le *ferment glycolytique*, qui est la cause de cette glycolyse. Comme d'autre part les expériences de von Mering et Minkowski ont montré que l'ablation du pancréas détermine la glycosurie, Lépine suppose que le pancréas produit d'une façon constante le ferment glycolytique. Il suit de là qu'une altération, une destruction ou l'ablation du pancréas doivent avoir pour conséquence nécessaire la disparition du ferment glycolytique du sang, la non-destruction du sucre dans le sang et finalement la glycosurie.

On ne saurait rapporter ici les débats prolongés qu'a provoqués cette théorie, ni les nombreuses expériences produites de divers côtés à ce sujet. On se bornera à quelques faits essentiels (4).

Le phénomène de la glycolyse dans le sang, étudié hors des vaisseaux, est un fait aujourd'hui bien établi. Il peut varier comme intensité dans des limites assez étendues. Au bout d'une heure, et dans le sang maintenu à 39°, elle varie de 15 à 25 p. 100, pour le sang de la première saignée faite à un chien (Barral).

Il est hors de doute aussi que cette destruction du sucre du sang doit être attribuée à un ferment soluble. En effet, Lépine a montré que l'agent de la glycolyse a toutes les allures d'une enzyme : elle est soluble dans l'eau, puisque l'eau salée à 6 p. 1000 l'enlève aux globules. D'autre part la glycolyse est activée par l'élévation de la température, mais est définitivement supprimée à 55°. Arthus a fait voir en outre que la fibrine fraîche, plongée dans du sang ou du sérum pendant un certain temps, acquiert le pouvoir glycolytique. Il se produit là une fixation du ferment soluble sur la fibrine, analogue à celle que von

(1) En ce qui concerne l'action exercée par ce ferment sur l'amidon, la maltose... voy. les recherches de M. Bial, *Pflüger's Arch.*, t. LII, p. 137, 1892 et t. LIV, p. 72, 1893.

(2) Röhmann, *Deutsche chem. Gesellsch.*, t. XXV, p. 3654, 1892 ; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 47.

(3) La bibliographie de cette question se trouve dans Neubauer et Vogel, *Anal. des Harns*, revu par Huppert et Thomas, 9e éd., p. 343, Wiesbaden, 1890.

(4) Pour de plus amples détails, voyez, outre les mémoires qui seront cités plus loin, les études d'ensemble de Barral (*Sur le sucre du sang*, Paris, 1890, et *Le ferment glycolytique*, Paris, 1892), où sont exposés les recherches de Lépine et de ses collaborateurs, et le mémoire d'Arthus (*Mémoires de la Soc. de Biol.*, mai 1891).

Wittich, Grützner,... ont décrite pour d'autres enzymes. On constate en outre entre le ferment en question et le ferment de la fibrine de nombreuses analogies (Arthus, *loc. cit.*, p. 68).

Le désaccord commence quand il s'agit d'expliquer l'origine de ce ferment. Pour Lépine et Barral, il existe dans le sang circulant, puisque l'on peut observer par exemple la glycolyse sur le sang conservé dans la jugulaire du cheval (1). Pour Arthus, au contraire, la glycolyse ne commence que lorsque le sang est extrait des vaisseaux, et l'on voit le phénomène s'accélérer à mesure que l'on s'éloigne du moment de l'extraction. Ce ferment prend naissance aux dépens de globules blancs et son apparition est un phénomène cadavérique (2). Si l'on prépare en effet une jugulaire de cheval, on constate que la portion du milieu, celle qui contient la partie supérieure des globules rouges, les globules blancs et les couches inférieures du plasma, possède un pouvoir glycolytique énergique, tandis que les globules sont inactifs, et le plasma supérieur très peu actif.

Le ferment glycolytique ne se trouve ni dans l'urine ni dans les transsudats, tandis que tous les ferments solubles (diastase salivaire, pepsine, lab, trypsine) passent dans les divers liquides de l'organisme ainsi que l'ont démontré de nombreuses recherches, et notamment celles de Grützner. On constate au contraire que l'urine prend un pouvoir glycolytique si l'on injecte dans les veines du sang laqué ou du sang conservé pendant quelque temps à 40° (3). Toutes les substances dont l'addition au sang retarde la destruction des globules blancs, diminuent et ralentissent aussi la glycolyse (Arthus, Schenk (4)).

Notons encore que, d'après Lépine et ses élèves, l'observation des phénomènes relatifs à la glycolyse est rendue difficile par l'existence de phénomènes simultanés de *glycogénie hématique*. Le sang contient en effet un ferment saccharifiant qui transforme le glycogène en glucose. Mais Arthus et Colenbrander n'accordent à cette production de sucre qu'une importance tout à fait secondaire. Enfin Lépine admet aussi que de petites quantités de sucre peuvent prendre naissance dans le sang aux dépens de la peptone. (*Comptes rendus*, t. CXV, p. 304. — Lépine et Métroz, *ibid.*, t. CXVI, p. 419.)

Leucomaïnes et corps toxiques divers. — On peut ranger parmi les leucomaïnes un certain nombre de corps déjà cités plus haut comme la créatine, l'hypoxanthine. A ces composés, il faut ajouter les *plasmaïnes* que R. Würtz (5) a extraites du sang total, d'après la méthode de recherches des ptomaïnes de A. Gautier. On obtient ainsi : 1° une base dont le chlorhydrate est cristallisé en rosaces et en houppes, et dont le chloroplatinate de forme octaédrique répond à la formule $C^5H^{15}Az^5, 2HCl, PtC^4 + H^2O$. En injection sous-cutanée, elle est peu active sur les grenouilles et les cobayes ; déposée sur le cœur de la

(1) *Société de Biol.*, mars 1892; Barral, *Le ferment glycolytique*, p. 17.

(2) Arthus, *loc. cit.*, p. 68. — Voy. aussi le travail de Colenbrander qui arrive à des conclusions presque identiques. (*Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 137, 1892.)

(3) Pour les objections opposées par Lépine et ses élèves à la théorie d'Arthus, voy. le travail de Barral, *Le ferment glycolytique*, Paris, 1892, *passim*.

(4) Schenk, *Pflüger's Arch.*, t. XLV, p. 203, 1891.

(5) Cité par A. Gautier, *Cours de chim.*, t. III, p. 412, Paris, 1892.

grenouille, elle diminue, puis arrête complètement ses battements; 2° une base en petits cristaux lancéolés, donnant un chlorhydrate et un chloroplatinate cristallisés en aiguilles. Cette seconde base est plus active. A la dose de 2mg chez une grenouille de 25gr, elle arrête complètement le cœur en 23 minutes et tue l'animal.

Du reste, la toxicité du sérum du sang humain et de celui des animaux a été signalée de divers côtés (1), mais le travail de Würtz est le seul dans lequel des corps chimiquement définis aient été isolés. Dans tous les autres, la présence des corps toxiques n'a été démontrée que par voie d'expérimentations physiologiques. — Signalons dans le même ordre d'idées la toxicité considérable du sang et du sérum des murénides, du congre et de l'anguille. L'« *ichtyotoxine* » du sang des murénides (2), agit, d'après Mosso à la manière du poison de la vipère. Injecté dans l'intestin à l'aide d'une seringue de Pravaz, le sérum des murénides tue rapidement; dans l'estomac il est sans action. La substance toxique du sérum des anguilles a été étudiée par U. Mosso (3). Cette toxine ne peut être éloignée par la dialyse : elle est intimement combinée aux matières albuminoïdes du sérum. Elle est détruite par une température de 78°. Elle paraît être, comme celle des murénides, une albumine ; car les globulines éliminées du sérum à l'aide des sels n'ont aucune action toxique. Les albumines, au contraire, isolées à l'aide du sulfate d'ammoniaque sont vénéneuses. F. Pennavaria (4) rapporte un cas d'empoisonnement par le sang d'anguille frais.

A cette question de l'action toxique exercée sur les animaux supérieurs par le sérum sanguin de certaines espèces animales, se rattache naturellement l'étude des *actions microbicides* que l'on a reconnues à cette humeur au cours de ces dernières années. On sait l'importance considérable qu'ont prises ces recherches dans les théories actuelles sur l'infection, l'immunité et le mécanisme de la résistance des organismes à l'invasion des microbes. Ce n'est pas ici le lieu d'exposer les résultats de ces recherches qui ne touchent encore à la chimie physiologique et pathologique que par un très petit côté (5).

III. LES MATIÈRES MINÉRALES DU SÉRUM.

Nos connaissances sur les matières minérales du sérum reposent sur l'étude des cendres qu'abandonne, par la calcination, le résidu sec du sérum sanguin. Mais ces analyses de cendres ne donnent qu'une image incomplète et altérée de la composition de ces matières minérales. Il faut remarquer, d'abord, que les cendres du sérum ne comprennent pas tous les matériaux inorganiques du

(1) Voy. notamment, Rummo et Bordoni, *Centralbl. f. klin. Med.*, t. XI, p. 508, 1890.

(2) *U. Mosso*, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 92, 1888; *Zeitsch. f. exp. Path.*, t. XXV, p. 111.

(3) U. Masso, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 139, 1889. — Springfeld, *Inaug. Dissert.* Griefswald, 1889 ; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 140.

(4) Pennavaria, *Chem. Centralbl.*, 1889, p. 33.

(5) Voy. à ce sujet le travail de Büchner dans : *Münchener med. Wochenschr.*, 1892, n° 8, et *Maly's Jaresb.*, t. XXII, p. 638.

plasma, par la raison que la fibrine emporte avec elle une certaine proportion d'acide phosphorique et de chaux. En second lieu, la présence de certaines matières organiques dans le résidu sec incinéré fausse sensiblement les résultats de l'analyse. Si l'on n'a pas pris soin d'éliminer complètement la lécithine, les cendres s'enrichissent notablement en acide phosphorique. L'incinération transforme le soufre des matières albuminoïdes en acide sulfurique; cet acide et l'acide phosphorique provenant de la lécithine (ou de la nucléine, si les éléments figurés ont été incomplètement éliminés) chassent l'acide chlorhydrique des chlorures, l'acide carbonique des carbonates, transforment des phosphates de la forme PO^4M^2H en phosphates monométalliques PO^4MH^2. Les combinaisons organiques de la potasse, de la soude se transforment en carbonates alcalins. D'autre part, si on élimine, au préalable, les matières albuminoïdes par la coagulation, il importe de tenir compte des sels insolubles que ces matériaux emportent toujours avec eux. Ainsi, l'albumine coagulée contient toujours du phosphate de chaux (1). Il faudrait enfin pouvoir tenir compte de l'acide carbonique que le liquide tient en dissolution et dont la présence fait que le sang et le sérum, alcalins au papier, sont en réalité des liquides acides (voy. plus loin à l'article : *hémo-alcalimétrie* et *hémo-acidimétrie*).

Ces restrictions faites, nous citerons ici les analyses de matières minérales du sérum faites par C. Schmidt (2) et par Bunge (3). A propos des résultats de Schmidt il faut noter que les chiffres relatifs aux acides phosphorique et sulfurique sont trop élevés, à cause de l'incinération simultanée de la lécithine et de l'albumine. D'autre part, Bunge ayant constaté que le sérum débarrassé de ses matières albuminoïdes ne contient que des traces indosables d'acide sulfurique préformé, n'a pas tenu compte de cet acide dans ses analyses. Les résultats qui suivent se rapportent à 100 p. de sérum :

	C. SCHMIDT		BUNGE		
	Homme (I)	Homme (II)	Porc	Cheval	Bœuf
Cl.	0,356	0,366	0,361	0,375	0,372
SO^3.	0,013	0,010	—	—	—
PO^4H^3	0,015	0,024	0,019	—	0,027
K^2O	0,032	0,033	0,027	0,027	0,025
Na^2O.	0,344	0,318	0,427	0,443	0,435
$(PO^4)^2Ca^3$	0,030	0,055	—	—	—
PO^4MgH	0,022		—	—	—
CaO	—	—	0,014	—	0,013
MgO	—	—	0,004	—	0,005
Fe^2O^3.	—	—	0,001	—	0,001

(1) Voy. à ce sujet, H. Rose, *Ann. de Phys.*, t. LXX, p. 449; t. LXXVI, p. 305, t. LXXIX, p. 398; t. LXXXII, p. 108; t. LXXXI, p. 91 et 402. — Sertoli, *Med. chem. Unten.*, publié par F. Hoppe-Seyler, p. 352, Berlin, 1866-71. — Puis, *Pflüger's Archiv.*, t. XIII, p. 176, 1876.
(2) C. Schmidt, *Charakt. d. epid. Cholera*, p. 19, Leipzig et Milan, 1848.
(3) Bunge, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XII, p. 191, 1876.

Ces analyses montrent que la composition des cendres du sérum est à peu près la même chez l'homme et chez les animaux supérieurs. Citons encore une analyse de Sertoli (1) portant sur du sang de bœuf et dans laquelle la lécithine avait été, au préalable, éliminée avec soin. Les résultats sont rapportés à 100 p. de sérum.

Cl	0,3270
SO^3	0,0305
PO^4H^3	0,0025
K^2O	0,0224
Na^2O	0,1291
Na	0,2120

Il résulte de cette analyse que 100 p. de sérum ne peuvent pas contenir plus de 0,005 de phosphate de sodium PO^4Na^2H. Ces résultats sont d'accord avec ceux de Mroczkowski (2) qui a trouvé dans le sérum de mouton 0,0092 - 0,0064; dans le sérum de veau 0,0018, et dans le sérum de sang de chien 0,0083 de phosphate bisodique. Rollet (3) fait remarquer que ces déterminations ont de l'intérêt, puisqu'elles démontrent que l'acide carbonique du sang ne saurait être combiné au phosphate de sodium, comme le croyait Fernet.

Au surplus, il est fort difficile de savoir comment ces divers composés sont groupés dans le sérum et dans le plasma, l'association des divers éléments fournis par des analyses de ce genre se faisant encore d'après des règles tout à fait arbitraires. Si le sérum est soumis à la dialyse, on constate qu'on lui soutire du carbonate de sodium (4). D'ailleurs, étant donnée la manière dont le sérum se comporte vis-à-vis de l'acide carbonique, la présence du bicarbonate de sodium dans cette humeur est infiniment probable. Enfin, cette conclusion est confirmée par ce fait que la teneur en sodium est telle que l'acide phosphorique, l'acide sulfurique et le chlore fournis par l'analyse ne suffisent pas à le saturer complètement. D'après Pribram (5) la chaux paraît exister, en partie, sous la forme de chlorure de calcium, en partie à l'état de phosphate. Enfin, il est certain que le sérum contient surtout, comme chlorure, du chlorure de sodium, et en chiffres ronds environ 5gr p. 1000. Ce sel, qui forme la moitié des matériaux inorganiques du sérum, se dépose à l'état cristallin par l'évaporation du liquide. Le sang des diverses espèces animales en contient sensiblement la même proportion, et on verra plus loin que les variations alimentaires, et même l'inanition, ne modifient que très peu la proportion de ce sel, qui paraît jouer un rôle essentiel dans la physiologie du plasma sanguin. Du reste, ce sel ne paraît pas être simplement dissous dans le sérum; il y est peut-être combiné aux matières albuminoïdes, dont il est extrêmement difficile de le séparer, même par une dialyse prolongée.

De petites quantités d'*ammoniaque* ont été trouvées dans le sang par Kühne et

(1) Sertoli, *loc. cit.*

(2) Mroczkowski, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1878, p. 353.

(3) Rollet, *Blut und Blutbewegung*, in *Hermann's Handb. d. Physiol*, t. IV, 1re partie, p. 126, Leipzig, 1880.

(4) Kossel, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 158, 1878-79.

(5) Pribram, *Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss.*, t. XXIII, p. 279, 1871.

Strauch (1), par Brücke (2). Cette ammoniaque paraît provenir d'une combinaison facilement décomposable, qui est peut-être du carbamate d'ammonium (voy. plus haut p. 119). — Le fer relaté dans quelques analyses provenait évidemment des globules. On a décrit précédemment (p. 7) le procédé de Socin, qui permet d'obtenir du sérum exempt de fer. Hoppe-Seyler (3) ajoute qu'on en peut dire autant, probablement, d'une partie de la potasse. Lorsqu'on débarrasse avec soin le sérum de tout élément figuré, on n'y trouve plus que très peu de potassium et parfois on n'en trouve plus du tout.

Des traces de *silice* et de *fluor* ont été trouvées dans le sang par divers observateurs, et sont probablement un élément constant de cette humeur.

IV. COMPOSITION QUANTITATIVE DU SÉRUM SANGUIN.

Il convient, pour compléter cette étude qualitative du sérum, de donner un tableau d'ensemble de la composition quantitative de ce liquide. Voici, d'abord, un tableau que nous empruntons à Hammarsten (4) et qui rend compte surtout des proportions relatives d'albumine et de globuline. Les chiffres se rapportent à 1000 parties de sérum.

ORIGINE DU SÉRUM	MATIÈRES solides	MATIÈRES albuminoïdes totales	SÉRUM-GLOBULINE	SÉRUM-ALBUMINE	LÉCITHINE, GRAISSES, SELS, etc.	RAPPORT de la globuline à l'albumine	AUTEURS
Homme	92,07	76,20	31,04	45,16	15,88	$\frac{1}{1,5}$	Hammarsten.
Cheval	85,97	72,57	45,65	26,92	13,40	$\frac{1}{0,591}$	Id.
Bœuf	89,65	74,99	41,69	33,30	14,66	$\frac{1}{0,842}$	Id.
Chien	—	58,20	20,50	37,70	—	$\frac{1}{1,8}$	Sertoli.
Poule	54,00	39,49	7,84	31,65	14,51	$\frac{1}{4,03}$	Hammarsten.
Grenouille	—	25,40	21,80	3,60	—	$\frac{1}{0,165}$	Halliburton.
Anguille	—	67,30	52,80	14,50	—	$\frac{1}{0,275}$	Id.

Ces analyses montrent que la quantité de sérum-globuline l'emporte le plus souvent sur celle de la sérum-albumine. Ces résultats, qui ont été obtenus à

(1) Kühne et Strauch. *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1864, p. 561 et 577.
(2) Brücke, *Sitzungsber. der Wien. Akad.*, LVII, 2e part., p. 20, 1868.
(3) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 435.
(4) Hammarsten, *Physiol. Chem.*, p. 53, Wiesbaden, 1891.

l'aide du procédé de Hammarsten (précipitation de la sérum-globuline à l'aide du sulfate de magnésium), diffèrent considérablement de ceux que l'on admettait très généralement il y a une dizaine d'années. Dans les analyses de Heynsius (1), par exemple, la proportion du sérum-globuline du sang d'homme, de vache, de mouton, de chèvre, de veau, de lapin, de porc, de chien, de chat et de poule variait entre 0,38 (hommes) et 2,53 p. 100 (poule).

Enfin, nous reproduisons ci-après un tableau d'ensemble donnant la composition d'un sérum sanguin de porc, de cheval et de bœuf. Ces résultats, qui sont dus à Bunge sont rapportés à 1000 parties de sérum.

	PORC	CHEVAL	BOEUF
Eau	919,6	896,6	913,3
Matières solides	80,4	103,4	86,7
Matières albuminoïdes	67,7	—	73,2
Autres matières organiques	5	—	5,6
Matières inorganiques	7,7	—	7,9

En résumé, on voit que si l'on ne veut tenir compte que des éléments les plus importants comme masse, on peut dire que le sérum sanguin contient environ 8 p. 100 de matériaux, dont 7 p. 100 d'albuminoïde, et 0,7 p. 100 de sels minéraux, sur lesquels 0,5 p. 100 environ sont représentés par du sel marin.

§ II. La fibrine.

On a vu plus haut que lorsqu'on soumet à un lavage prolongé le caillot qui se forme lors de la coagulation spontanée du sang, on obtient finalement une masse blanche, formée de filaments élastiques enchevêtrés. C'est ce produit, épuisé par l'alcool et l'éther, qui a été analysé si souvent comme fibrine pure. Il est facile de se rendre compte que le composé obtenu ainsi renferme encore des globules blancs, des stromas de globules rouges. Ces impuretés sont surtout sensibles, comme l'a montré Hammarsten (2), lorsqu'on soumet les fibrines ainsi obtenues à l'action de la pepsine chlorhydrique. Il reste alors un résidu insoluble, formé de nucléine et qui constitue la *dyspeptone* des anciens auteurs. La fibrine que l'on obtient par battage du sang est moins impure que celle du caillot, car elle emprisonne dans ses mailles moins d'éléments figurés, mais elle ne représente pas encore un individu chimique unique. On ne peut l'obtenir sensiblement pure qu'en s'adressant à des milieux dépourvus d'éléments figurés. En observant alors certaines précautions qui seront décrites plus loin on obtient ce que les auteurs allemands appellent la *fibrine typique*, composé qui (malgré quelques légères variations dans ses propriétés) paraît être un individu chimique défini. Les produits décrits par Denis (3) sous le nom de *fibrine concrète*

(1) Heynsius, *Pflüger's Arch.*, t. III, p. 1.
(2) Hammarten, *Pflüger's Arch.*, t. XXX, p. 437, 1883; *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 13.
(3) Denis, *Nouv. études chim., physiol. et méd. sur les substances albuminoïdes*, Paris, 1856; *Mém. sur le sang*, Paris, 1859.

modifiée, de *fibrine concrète globuline* et de *fibrine concrète pure*, sont des mélanges de fibrine typique avec diverses impuretés. La première, que Denis obtenait par battage du sang artériel, est de la fibrine souillée de globules blancs et de stromas de globules rouges. Traitée par la pepsine chlorhydrique, elle laisse un résidu insoluble de « dyspeptone ». La seconde est gonflée par l'eau salée à 10 p. 100 et se dissout ensuite peu à peu. Denis l'obtenait en abandonnant à la coagulation spontanée du sang humain provenant d'une saignée et en lavant et malaxant le caillot avec de l'eau. Hammarsten (1) s'est assuré de la parfaite exactitude des indications de Denis au sujet de cette fibrine, mais il a montré qu'elle devait ces propriétés particulières à la présence d'une notable proportion de globules blancs. Ainsi le plasma de sang de cheval, non filtré, donne la fibrine globuline de Denis; si on le débarrasse, par filtration, des globules blancs qu'il tient en suspension, il donne, au contraire, la fibrine typique. Enfin, si l'on ajoute à des solutions de fibrinogène pur (voy. plus loin), des leucocytes du pus, on obtient par la coagulation, au lieu de fibrine typique, la fibrine-globuline de Denis. Quant à la « fibrine concrète pure », on l'obtient avec toutes les propriétés que lui attribue Denis, si on coagule une solution de fibrinogène additionnée d'une forte proportion de sérum-globuline (2).

Préparation de la fibrine. — Il résulte de ce qui précède qu'on ne peut obtenir de fibrine pure qu'en s'adressant à du plasma de sang (de cheval), ou à un transsudat spontanément coagulable, purifié par filtration ou par l'effet de la force centrifuge. On provoque la séparation de la fibrine par battage, et le caillot obtenu est lavé à l'eau, puis avec une dissolution de sel marin à 5 p. 100 qui enlève les globulines, puis de nouveau avec de l'eau et enfin avec l'alcool et l'éther. Si l'on opère sur un liquide non spontanément coagulable, comme certains transsudats, ou sur des solutions de fibrinogène pur (1), on ajoute, au préalable, un peu de ferment de la fibrine (voy. plus loin) et on bat ensuite le liquide.

Propriétés. — Ainsi obtenue, la fibrine se présente sous la forme d'une masse parfaitement blanche (les fibrines impures, dont il a été question plus haut, sont, au contraire, jaunâtres ou grises), gonflée, constituée par des filaments ou des amas élastiques. A cet état, elle contient environ 80 p. 100 de son poids d'eau. Elle est complètement insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Les acides étendus et surtout l'acide chlorhydrique à 0,1-0,3 p. 100 la gonflent considérablement et la transforment rapidement en une masse vitreuse, tremblotante. Les alcalis étendus la gonflent également. Au contact des solutions salines elle subit, au contraire, une contraction d'autant plus considérable que la dissolution est plus concentrée.

Cette gelée se dissout à la longue dans l'acide ou l'alcali employé, un peu moins lentement à chaud qu'à froid, et il se forme alors de l'acidalbumine ou de l'alcali-albumine. La solution de sel marin ou de salpêtre à 5-10 p. 100 gonflent également la fibrine, mais ne la dissolvent que lorsqu'elle est souillée

(1) Hammarsten, *Pflüger's Arch.*, t. XXX, p. 437, 1883.

(2) On verra plus loin que la coagulation ne se produit que si le fibrinogène est accompagné d'un sel de chaux.

d'enzymes étrangères, ou lorsque la putréfaction commence à s'installer (1). D'après A. Gautier, le liquide obtenu soumis à la dialyse, contient une substance coagulable par la chaleur et les acides minéraux, et présentant presque toutes les propriétés de l'albumine. Cette albumine n'est pas coagulable par le ferment de la fibrine. En même temps il se sépare de la chaux à l'état de phosphate (2).

La fibrine humide, abandonnée au contact de l'air, absorbe de l'oxygène et dégage de l'acide carbonique. Introduite sous l'eau oxygénée, elle la décompose avec dégagement d'oxygène. Le suc gastrique la dissout avec formation d'acidalbumine, d'albumose de peptone. Le suc pancréatique la peptonise également avec production transitoire d'une globuline (3).

Par l'eau bouillante, ou même l'eau à 75°, la fibrine subit une vraie coagulation. Ses filaments deviennent opaques, plus durs. Elle cesse de décomposer l'eau oxygénée et d'absorber l'oxygène de l'air; elle se dissout beaucoup plus difficilement dans le suc gastrique.

Incinérée, la fibrine laisse toujours un résidu de chaux. On verra plus loin que cette substance est nécessaire à la formation de la fibrine, qui apparaît dès lors comme une combinaison calcique.

Voici un tableau donnant la composition centésimale de la fibrine. L'analyse

	FIBRINE de sang veineux (Homme) — *Dumas et Cahours*	FIBRINE de sang veineux (Bœuf) — *Dumas et Cahours*	MOYENNE de plusieurs analyses (Bœuf) — *Maly*	FIBRINE du plasma sanguin (Cheval) — *Hammarsten.*
Carbone	52,8	52,7	52,51	52,68
Hydrogène	7,0	7,0	6,98	6,83
Azote	16,8	16,6	17,34	16,91
Soufre	23,4	1,6	—	1,10
Oxygène		22,1	—	22,48

(1) D'après Green, la dissolution de la fibrine est complète, en dehors de tout phénomène de putréfaction et il se formerait deux globulines (*fibro-globulines*) coagulables à 56° et à 59-60°. Ajoutons que d'après Hoppe-Seyler la putréfaction transforme la fibrine en globulines (Green, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 76, 1888, et Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 417).

D'après Arthus, enfin, la fibrine possède par elle-même la propriété de se dissoudre dans les solutions salines étendues. Le chlorure de sodium étendu, le fluorure de sodium à 1 p. 100, la dissolvent lentement à 15°, abondamment à 40°, et ces solutions de fibrine présentent exactement les caractères des dissolutions de globulines. Elles sont précipitables par l'effet de la dialyse, par l'action du gaz carbonique et la dilution, par le sulfate de magnésie introduit à saturation (précipitation totale), par le chlorure de sodium à saturation (précipitation partielle). *La fibrine est donc une globuline.* Arthus a constaté de plus que, sous l'action de la chaleur, elle est dédoublable, comme le fibrinogène, en deux substances, l'une coagulable à 56°, et l'autre au-dessus de 64° seulement. Dans la *classe des globulines,* Arthus distingue donc une famille naturelle, la *famille des fibrines,* constituée par le fibrinogène et la fibrine, et caractérisée par le dédoublement que l'on vient de rappeler. (Arthus, *Thèse de la Faculté des sciences de Paris,* 1893.)

(2) A. Gautier, *Cours de Chim.*, t. III, p. 147, Paris, 1892.

(3) Voy. K. Hasebroek et A. Hermann, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XI, pp. 348 et 508.

de Hammarsten (1) se rapporte à de la fibrine préparée à l'aide du plasma du sang de cheval filtré.

Les caractères de la fibrine, surtout son état physique, varient un peu par la nature du sang qui l'a fournie, le territoire vasculaire dont provient le sang, etc. Ces différences seront signalées plus tard chemin faisant.

Notons en terminant une observation récente, faite par Dastre (2), relativement à la *fibrinolyse* du caillot sanguin. Lorsque ce dernier est laissé en contact avec le sang, le liquide redissout, dans l'espace de 18 heures, de 3,6 à 4,4 p. 100 (en moyenne 8,8 p. 100) de la fibrine primitivement coagulée.

Fibrine du stroma. — Landois (3) a donné ce nom à la fibrine que l'on peut obtenir à l'aide des globules rouges et qui paraît provenir de la fusion des stromas globulaires qui s'agglutinent et se transforment en filaments de fibrine. On reviendra sur ce phénomène à propos de la coagulation du sang. Notons simplement ici qu'aucune différence chimique appréciable n'a été saisie encore entre la fibrine du stroma et la fibrine typique; leur mode de formation seul les sépare l'une de l'autre, quant à présent.

(1) Hammarsten, *Physiol., Chem.*, p. 51, Wiesbaden, 1891.

(2) Dastre, *Soc. de biol.*, t. XLV, p. 995, et *Arch. de physiol* , t. XXV, p. 661.

(3) Landois, *Traité de Physiol.*, trad. par Moquin-Tandon, p. 56, Paris, 1892.

CHAPITRE IV.

LE PLASMA ET LA COAGULATION.

§ I. Le plasma sanguin.

On a exposé au début de cette étude quelques-uns des procédés qui permettent de retarder ou de supprimer complètement le phénomène de la coagulation spontanée et de séparer ainsi des éléments figurés du sang le liquide interglobulaire ou plasma.

Selon le procédé employé, le plasma varie beaucoup dans ses propriétés, principalement en ce qui concerne les conditions dans lesquelles on peut provoquer sa coagulation, et il importe, en vue de l'étude des théories de la coagulation, de bien préciser la nature des diverses préparations sur lesquelles on a expérimenté jusqu'à présent (1).

Plasma pur. — On peut l'obtenir en soumettant le sang de cheval à l'action du froid. Les globules rouges et blancs se déposent, et le plasma peut être décanté à l'aide d'une pipette. On peut hâter le dépôt des globules à l'aide de la force centrifuge (2). On obtient encore du plasma pur en reproduisant la classique expérience de Hewson, reprise par Glénard et par Frédéricq (3).

Le plasma pur se coagule d'autant plus lentement, à la température ordinaire, qu'il a été plus complètement débarrassé des éléments figurés et spécialement des globules blancs, car on verra plus loin que ce sont ces éléments qui four-

(1) Halliburton, *Lehrbuch der chemischen Physiol.*, etc. Traduction allemande par Kaiser, Heidelberg, 1893, p. 237.

(2) Voy. p. 9.

(3) Voy. p. 140.

nissent le ferment de la fibrine, qui est le premier excitateur de coagulation. Si la séparation des éléments figurés est complète, le plasma peut même perdre entièrement toute aptitude à la coagulation spontanée. Dans les expériences de Schmidt et de ses élèves, il est question souvent de plasma de sang de cheval, frais et filtré. C'est un plasma pur, différent du *plasma salé* du même auteur (voy. p. 153). Ce *plasma filtré* se coagule avec une très grande lenteur à la température ordinaire (souvent en deux ou trois heures).

On peut rapprocher du plasma pur un certain nombre de *transsudats*, tels que les liquides du péricarde et de l'hydrocèle, sur lesquels Al. Schmidt a fait ses premières recherches relatives à la coagulation. Ils sont très analogues au plasma; cependant ils sont le plus souvent incapables de coagulation spontanée, mais ils fournissent un caillot de fibrine lorsqu'on les additionne de sérum sanguin (c'est-à-dire, comme on le verra plus loin, de tout liquide contenant du ferment de la fibrine). Cependant, dans les cas où la séreuse qui a contenu le liquide est enflammée (dans les cas de péricardite, par exemple), l'exsudat contient des globules blancs et il est alors spontanément coagulable, sitôt qu'il a été extrait de l'organisme.

Plasma oxalaté. — L'oxalate de potassium, à la dose maxima de $0^{gr},1$ pour 100^{gr} de sang, supprime complètement la coagulation (Arthus). Le plasma, séparé par le repos ou par l'action de la force centrifuge, ne se coagule pas, comme il arrive pour les plasmas salés, par simple dilution. Il ne fournit de caillot qu'après addition d'un sel de chaux soluble. Le mécanisme de l'action des oxalates est tout à fait différent de celui qui entre en jeu pour les sels alcalins cités plus bas (voy. pp. 9 et 160).

Les fluorures alcalins, les savons produisent le même effet.

Plasmas salés. — Ce sont les plasmas préparés d'après les indications de Hewson, Denis, A. Gautier, Al. Schmidt (1). Avec le sang de bœuf ou de mouton, le dépôt des globules se fait beaucoup plus lentement qu'avec le sang de cheval, mais en général on obtient, au bout de 24 heures de repos, une quantité suffisante de plasma. Avec une machine à force centrifuge, la préparation devient beaucoup plus rapide. Les plasmas salés se conservent pendant de longs jours sans altérations, encore qu'avec le plasma au sulfate de sodium on observe parfois la formation de filaments de fibrine. On peut aussi les évaporer à sec dans le vide et les conserver à cet état (voy. p. 148). Les plasmas salés étendus de plusieurs volumes d'eau (de 4 à 6 vol.) se coagulent spontanément, mais le plus souvent au bout de quelques heures seulement. Le plasma au sulfate de magnésium, tel que le prépare Hammarsten (2), par exemple (4 parties de sang pour 1 partie d'une solution de sulfate de magnésium saturée à froid), se coagule surtout très lentement par la dilution; parfois même il ne se coagule pas du tout (voy. p. 148). Mais tous ces plasmas fournissent au contraire rapidement un caillot lorsqu'on les additionne de ferment de la fibrine. Ils constituent donc des réactifs pour la recherche de ce ferment. Si on porte en même temps à la température de 40°, la coagulation s'achève en quelques instants.

(1) Voy. p. 8.

(2) Hammarsten, *Pflüger's Arch.*, t. XIV, p. 220. — Ce plasma de Hammarsten est souvent assez fortement coloré par de l'hémoglobine.

Plasma sucré. — On l'obtient en ajoutant au sang un égal volume d'une solution de sucre de canne à 0,5 p. 100. Ce mélange se coagule spontanément en 30 à 60 minutes.

Plasma peptoné. — En injectant dans les veines d'un chien environ 0gr,3 de peptone par kilogramme d'animal, puis saignant l'animal, on constate que le sang a perdu toute aptitude à la coagulation spontanée. En soumettant ce sang à l'action de la force centrifuge, on obtient un plasma incoagulable. Un courant d'acide carbonique, l'addition de lécithine provoquent la coagulation (voy. p. 170).

Plasma biliaire. — On le prépare en ajoutant à du plasma de sang (de cheval) filtré 1 p. 100 (pour du plasma non filtré, 2 p. 100) de sels biliaires (glycocholate et taurocholate de sodium). La coagulation est supprimée et on peut séparer le plasma. Étendu d'un volume d'eau, ce plasma se coagule spontanément. L'acide carbonique le coagule également (voy. p. 154).

Plasma a l'extrait de sangsue. — On ajoute au sang un extrait préparé en prenant les parties buccales de la sangsue officinale.

I. PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES ET COMPOSITION DU PLASMA.

Le plasma pur est un liquide jaunâtre ou jaune verdâtre, transparent ou laiteux, selon la quantité de graisses qu'il contient et à réaction franchement alcaline. Sa densité, qui n'est guère supérieure à celle du sérum, varie chez l'homme entre 1026 et 1027. Sa propriété la plus remarquable est cette aptitude à la coagulation spontanée qu'il présente comme le sang total, et dont l'étude fait l'objet du paragraphe suivant. On ne s'occupera donc ici que des principes immédiats du plasma.

Ces principes sont sensiblement ceux du sérum sanguin, sauf en ce qui concerne les matières albuminoïdes. Le plasma sanguin contient en effet les deux matières albuminoïdes du sérum, la *sérum-albumine* et la *sérum-globuline*, déjà décrites précédemment, mais accompagnées d'une deuxième globuline qu'Al. Schmidt a appelée *substance fibrinogène* ou *fibrinogène*. On verra plus loin que le fibrinogène est le facteur essentiel de la coagulation. Lorsque la coagulation du plasma est achevée, on constate que le fibrinogène a disparu, car le sérum qui entoure le caillot de fibrine n'en contient plus, et qu'à sa place est apparue la fibrine. Le fibrinogène est donc l'élément caractéristique du plasma, celui qui le distingue surtout du sérum au point de vue qualitatif. Au point de vue quantitatif, la différence entre les deux liquides est moins grande qu'on ne pourrait le croire au premier abord, car en dépit de sa masse considérable le caillot de fibrine ne représente en poids qu'une fraction très faible du plasma ou du sang total. Un litre de sang ne fournit en effet que de 1 à 4gr de fibrine.

La seule substance organique caractéristique du plasma que nous ayons à décrire est donc le fibrinogène. Peut-être le plasma renferme-t-il encore une ou

plusieurs autres matières albuminoïdes et notamment la *cytoglobuline* de Halliburton (qui paraît se confondre avec le ferment de la fibrine d'Al. Schmidt), l'*histone* de Kossel, les *corps nucléiniques* récemment décrits par Lilienfeld. Mais le peu que l'on sait de ces composés est si intimement lié à l'histoire des théories de la coagulation du sang, qu'il est plus commode de remettre leur étude au paragraphe suivant.

En ce qui concerne les *matières minérales* du plasma, leur composition n'est pas sensiblement modifiée par la coagulation. Notons seulement que l'alcalinité du sérum diminue, que le caillot entraîne avec lui une petite fraction des sels minéraux et surtout de la chaux. A ces légères différences près, le tableau de la composition des sels du sérum représente sensiblement celle des éléments minéraux du plasma.

Voici un tableau de la composition du plasma que Gamgee a calculé d'après les données analytiques de C. Schmidt et de Lehmann.

1000 parties de plasma renferment :

Eau	902,90
Matières solides	97,10
Fibrine	4,05
Autres matières albuminoïdes	78,84
Matières extractives (y compris la graisse)	5,66
Matières minérales	8,55

On voit donc que le plasma contient environ 10 p. 100 de matériaux solides, dont 8 p. 100 de matières albuminoïdes.

II. SUBSTANCE FIBRINOGÈNE.

Le fibrinogène se rencontre non seulement dans le plasma sanguin, mais encore dans d'autres liquides spontanément ou non spontanément coagulables, tels que la lymphe, le chyle, les transsudats ou exsudats tels que le liquide du péricarde, de l'hydrocèle, la sérosité du vésicatoire, etc.

Préparation. — On parvient à séparer le fibrinogène de la sérum-globuline en mettant à profit l'inégale solubilité de ces deux globulines dans les solutions salines.

Hammarsten a montré, en effet, que des solutions de sérum-globuline à 0,6-0,8 p. 100 ne sont pas troublées par 16-20 p. 100 de sel marin, tandis qu'à égale concentration le fibrinogène est précipité par 12 à 16 p. 100 de chlorure de sodium. On sait d'ailleurs, par les recherches très précises de Lewith (1), que

(1) Lewith, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIV, p. 1, 1887; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 128.

dans un sérum sanguin (à 1,66 p. 100 de matières albuminoïdes) la précipitation de la sérum-globuline ne commence qu'avec 21,8 p. 100 de chlorure de sodium. On conçoit donc qu'il soit possible de séparer, dans le plasma sanguin, le fibrinogène de la sérum-globuline. Voici comment opère Hammarsten (1) :

On reçoit directement 3 à 4 volumes de sang de cheval dans 1 volume d'une solution saturée de sulfate de magnésium. On mélange aussi rapidement que possible les deux liquides et on filtre pour séparer le plasma des globules. Le liquide qui passe est additionné d'un égal volume d'une solution saturée à froid de sel marin et le précipité de fibrinogène est recueilli aussi rapidement que possible sur un certain nombre de filtres à plis. Ces filtres sont ensuite fortement exprimés entre des doubles de papier, coupés en petits morceaux, et introduits dans du sel marin à 8 p. 100 (environ un tiers du volume du plasma magnésien employé). On agite bien le mélange pour opérer la redissolution du fibrinogène, puis on filtre et on reprécipite la matière albuminoïde à l'aide de la solution saturée de sel marin. Cette opération est renouvelée trois ou quatre fois; finalement le dernier précipité est redissous dans de l'eau pure (dans laquelle il est soluble à cause de la petite quantité de sel marin retenu par la masse) et soumis à la dialyse; en plaçant à l'extérieur de l'eau renfermant une *trace* d'alcali, on finit par obtenir une solution de fibrinogène exempte de sel. Deux à trois litres de plasma magnésien donnent de $1^{gr},5$ à 3^{gr} de fibrinogène.

Si l'on part de transsudats, on obtient un fibrinogène qui est le plus souvent fortement souillé de lécithine, et il est difficile de purifier le produit sans s'exposer à des décompositions.

Propriétés. — Lorsqu'on précipite le fibrinogène à l'aide de sel marin, il tombe au fond du vase et forme un dépôt un peu emplastique et adhérent aux parois, tandis que la sérum-globuline est en flocons légers. Exprimé entre des doubles de papier, il forme une masse élastique ressemblant beaucoup à la fibrine, très différente au contraire de la sérum-globuline qui est en grumeaux. Le fibrinogène est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther. Ses solutions (salines) dévient le plan de polarisation à gauche, mais moins fortement que ne le fait la sérum-globuline.

Le fibrinogène dissous dans l'eau salée est précipité complètement par le sel marin en poudre ou par le sulfate de magnésium. Les solutions de fibrinogène pur dans l'eau salée sont précipitées aussi par l'acide carbonique, mais non point celles que l'on a additionnées de sérum (exempt de ferment (2) de la fibrine). Elles sont coagulées, avec production d'un caillot élastique, à 55-56° (dans Na Cl, à 5-10 p. 100), tandis que les solutions de sérum-globuline ne le sont qu'à 75°. On obtient un caillot analogue en portant à cette même température du plasma sanguin isolé dans le vaisseau même entre deux ligatures, et on peut, dans une certaine mesure, invoquer ce fait pour affirmer la préexistence du fibrinogène

(1) Hammarsten, *Maly's Jahresb.*, t. V, p. 22, 1875, et *Physiol. Chem.*, p. 47, Wiesbaden, 1891.

(2) Pour éviter la coagulation du fibrinogène et sa transformation en fibrine.

dans le sang en circulation. Dissous dans le minimum nécessaire d'alcali, le fibrinogène est coagulé à 56-58°; le précipité qui s'est formé se redissout en totalité ou en partie à l'ébullition, mais parce qu'il est transformé en alcali-albumine. Le coagulum qui se sépare à 55-56° est tout à fait semblable à de la fibrine, mais il est moins élastique, et agit moins énergiquement sur l'eau oxygénée. Le liquide que l'on peut séparer de ce coagulum contient, d'une manière constante, une globuline distincte de la sérum-globuline puisqu'elle est coagulable à 64-66°. Une solution de fibrinogène maintenue pendant quelque temps à 37-40° n'est plus coagulable à 55-56° (ni par le ferment de la fibrine). Enfin le fibrinogène est coagulé par addition à ses solutions du *ferment de la fibrine* ou simplement de sérum sanguin. Il y a production de fibrine typique, mais la quantité de fibrine est toujours moindre que celle du fibrinogène sur lequel on a agi, car ici aussi on retrouve dans le liquide qui entoure le caillot une globuline non coagulable par le ferment, si bien que le fibrinogène paraît avoir subi un dédoublement. Ajoutons que l'on peut constater, avant que la fibrine n'apparaisse dans le liquide, la formation d'un produit intermédiaire au fibrinogène et à la fibrine et précipitable par l'acide carbonique. — On reviendra plus loin, à propos de la coagulation du sang, sur les conditions de la formation de la fibrine.

Longtemps maintenu sous l'eau, le fibrinogène s'altère et devient insoluble dans l'eau salée. La dialyse des solutions, même très pauvres en alcali, ne s'opère pas sans altérations concomitantes. Enfin le fibrinogène est très sensible à l'action des acides et des alcalis même très étendus, qui le transforment, surtout à chaud, en acidalbumine et en alcali-albumine.

§ II. Coagulation du sang.

Les phénomènes extérieurs de la coagulation du sang ont déjà été décrits au début de cette étude. Essayons maintenant de fixer d'une manière plus précise les conditions physico-chimiques qui déterminent ce phénomène.

Il faut remarquer d'abord que la coagulation, bien qu'elle gagne très rapidement la masse du liquide sanguin, a une durée appréciable, en ce sens qu'entre le moment où l'on saisit la première trace du caillot et celui où de nouvelles quantités de fibrine cessent de se produire, il se passe un certain temps. D'ailleurs cette prise en masse, qui s'opère visiblement en phases successives, paraît elle-même précédée d'un travail chimique préalable, puisque, avant la précipitation de la fibrine, il est possible de saisir la formation d'une substance intermédiaire (voy. p. 138). Le moment précis où débute la coagulation est donc très difficile à marquer, et c'est en tenant compte de ce fait et aussi de l'influence qu'exercent sur le phénomène une foule de circonstances, telles que la nature du vase, qu'on s'explique les divergences que l'on peut relever entre les divers observateurs en ce qui concerne la *rapidité de la coagulation*. Thackrah (1) indique qu'elle

(1) Thackrah, cité par Rollet in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 1re part., p. 103, Leipzig, 1880.

commence pour le cheval 5 à 13^{m} après la sortie du sang hors des vaisseaux ; pour le bœuf, au bout de 5-12^{m} ; pour le chien, au bout de 1-3^{m} ; le mouton, le porc et le lapin après 1/2-1 1/2^{m} ; pour l'agneau, après 1/2 à 1^{m} ; pour le canard, après 1 à 2^{m} ; pour la poule, après 1/2 à 1 1/2^{m}, et pour le pigeon presque instantanément. Nasse, au contraire, ne put confirmer que les indications relatives au sang de cheval ; pour tous les autres animaux, il obtient une série de chiffres très différents. Pour le sang d'homme, il note que la coagulation commence après 1^{m} 15^{s}-5^{m} (ou tout au plus 6^{m}). Elle commence plus tôt pour le sang de femme que pour le sang d'homme. L'expression du sérum par le caillot en voie de contraction s'observe au bout de 7 à 13^{m} (1).

Le sang artériel se coagule plus rapidement que le sang veineux (2). Celui des veines hépatiques se coagule difficilement. On a remarqué aussi qu'une forte hémorragie rend toujours le sang plus rapidement coagulable. La rapidité de la coagulation est augmentée par l'inanition, et H. Vierordt estime qu'il faut rapporter à ce facteur l'aptitude plus grande à la coagulation que l'on signale dans beaucoup de maladies. L'âge ne paraît pas exercer d'influence sensible, d'après Nasse (3). Le sang de l'embryon des oiseaux n'est pas coagulable dans les premiers temps ; chez le poulet, Boll (4) a vu que la coagulation ne commence à se produire que le 13e-14e jour de l'incubation, et qu'un vrai caillot n'apparaît que le 16e-17e jour. La coagulation du sang du fœtus, immédiatement après la naissance, est très rapide, mais ne s'achève complètement qu'avec une très grande lenteur. Le sang des menstrues se coagule difficilement, lorsqu'il est mélangé au mucus alcalin des voies génitales. — Aucune relation n'existerait, d'après Nasse, entre la durée de la coagulation et la quantité de fibrine produite.

On connaît en outre un grand nombre d'autres agents, chimiques ou physiques, qui accélèrent, arrêtent ou suppriment complètement le phénomène de la coagulation du sang ou du plasma. Mais tous ces faits et les explications que l'on ne peut donner sont si intimement liés à l'étude des théories de la coagulation du sang, qu'on ne saurait les exposer clairement qu'après avoir étudié le mécanisme même de la coagulation. D'ailleurs, ce qui a été dit à ce sujet au début de cet ouvrage, à propos des caractères généraux du sang, et plus loin à l'occasion de la préparation des diverses sortes de plasma, est suffisant pour nous permettre d'aborder, sans plus de détails, l'étude de la coagulation en elle-même. On n'ajoutera ici que l'indication de quelques phénomènes qui accompagnent la coagulation du sang. Valentin a constaté, dès 1844, qu'au moment de la prise en masse du sang il se produit une légère élévation de la température. En outre, l'alcalinité du sang diminue d'une manière constante depuis le

(1) Nasse, *Wagner's Handwörterb. d. Physiol.*, t. I, p. 104, 1842.

(2) H. Vierordt a étudié l'influence exercée sur la vitesse de la coagulation par divers facteurs physiologiques à l'aide d'un petit appareil spécial qui se compose d'un tube capillaire dans lequel on peut faire jouer un crin de cheval blanc. On note le temps qui s'écoule jusqu'au moment où l'on voit une gaine de fibrine adhérer au crin. Bien que l'on observe ainsi une coagulation opérée, dans des conditions très spéciales, les résultats de Vierordt sont intéressants à consulter et présentent chez un même sujet et dans des conditions identiques une remarquable constance (C.-H. Vierordt, *Arch. f. Heilk.*, t. XIX, p. 193, 1878).

(3) Nasse, *loc. cit.* — A. Schmidt, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1861, p. 545 et 675.

(4) Boll, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1870, p. 718.

moment où le sang sort des vaisseaux jusqu'à celui où la coagulation est achevée (Pflüger et Zuntz). On constate en même temps que le sang perd au moment de la coagulation une trace d'ammoniaque, fait sur lequel on a fondé jadis une théorie de la coagulation, mais qui n'a aucun rapport avec ce phénomène (1).

THÉORIES DE LA COAGULATION DU SANG.

Les causes de la coagulation du sang ont été recherchées tout d'abord dans les conditions physiques nouvelles dont le sang subit l'action à sa sortie des vaisseaux. En effet, le sang se refroidit, il est au repos, il est en contact avec l'air et avec le vase dans lequel on l'a recueilli.

Le refroidissement n'est pas, comme le pensaient Aristote, Hippocrate et Galien, la cause de la coagulation, puisque le froid est, comme on l'a vu, un excellent moyen pour retarder l'apparition de ce phénomène. La cause de la coagulation ne doit pas être cherchée davantage dans ce fait que le sang passe du mouvement au repos (Vicussens, Bœrhave), puisque l'agitation et le battage ont, au contraire, pour effet de hâter la coagulation.

Le contact avec l'air, mis en cause par Hewson (2), est également sans effet, ainsi que Brücke (3) l'a démontré le premier, puisque du sang recueilli sur le mercure se coagule aussi vite qu'au contact de l'air. Reste le contact avec le vase dans lequel on a recueilli le sang, ou bien la cessation du contact du sang avec la paroi des vaisseaux qui le contenaient. L'influence de cette paroi, déjà indiquée par Bérard (4), a été mise en évidence par Brücke (5), dans une série d'expériences devenues classiques. Après avoir saigné un animal, Brücke reçoit le sang dans un vase refroidi à 0°, puis au bout d'un quart d'heure, il l'introduit dans le cœur de l'animal sacrifié pendant ce temps. L'organe, fermé à l'aide d'une ligature, est suspendu dans un espace clos à 15°, saturé de vapeur d'eau. Le sang se maintient fluide pendant 4 à 5 heures, c'est-à-dire aussi longtemps que le muscle conserve son excitabilité. Un corps étranger introduit dans le cœur provoque autour de lui une coagulation, et, pendant tout ce temps, chaque goutte de sang extraite du cœur se coagule aussitôt avec les phénomènes ordinaires. Avec les animaux à sang froid, l'expérience est encore plus frappante : Brücke a fait travailler à la température de 0°, et pendant plusieurs jours, un cœur de tortue séparé de l'animal et dans lequel le sang conservait toute sa fluidité. Hewson avait déjà montré, du reste, qu'en isolant sur un chien une portion de carotide par deux ligatures, on voit le sang ainsi immo-

(1) Richardson, *The cause of the coagulation of the blood*, Londres, 1858. — Lister, *Arch. f. physiol. Heilk.*, 1858, p. 259.

(2) Hewson, *loc. cit.*

(3) Brücke, *Arch. f. path. Anat.*, t. XII, p. 81, 1857.

(4) Bérard, *Cours de Physiol.*, Paris, 1851.

(5) Brücke, *loc. cit.*

bilisé dans cette portion de vaisseau conserver toute sa liquidité pendant plusieurs heures. Cette belle expérience a été refaite par Glénard (1) sur la jugulaire du cheval dans le but de réfuter une théorie de Mathieu et Urbain sur la coagulation du sang, et Frédéricq l'a utilisée pour la préparation du plasma de sang de cheval. Lorsque la paroi vasculaire est altérée par un travail pathologique elle agit, au contraire, comme un corps étranger. Dans le but de réfuter une théorie de la coagulation du sang édifiée par Richardson, Lister (2) sépare une portion de veine par deux ligatures et la badigeonne d'ammoniaque à l'extérieur, sur la moitié de sa longueur. La coagulation s'opère dans la moitié badigeonnée, parce que son épithélium avait été altéré, et ne se produit pas dans l'autre moitié dont l'épithélium avait conservé son intégrité.

Le rôle que joue la paroi vasculaire dans le maintien de la liquidité du sang est donc bien net. Il est plus difficile de déterminer le mode d'action de cette paroi. Denis et les physiologistes de son époque attribuent simplement la non-coagulation du sang dans l'organisme à une action vitale. Plus près de nous, E. Freund (3) a soutenu que le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux, parce qu'il ne peut y avoir contact et adhérence entre le sang et la paroi vasculaire, et que la première impulsion qui détermine le phénomène de la coagulation est le contact du sang avec un corps étranger. Freund a montré en effet que si on reçoit du sang au sortir de la veine dans un vase huilé ou vaseliné avec soin, la coagulation est suspendue pendant plus de 24 heures (4), même si l'on bat la masse avec une baguette de verre huilée. Le battage avec une baguette non graissée provoque au contraire une coagulation rapide. Une canule bien vaselinée peut être maintenue liée dans la carotide pendant plus de 2 heures, sans que le sang qui vient battre dans son intérieur présente la moindre trace de coagulation. Des traces de substances étrangères déterminent au contraire la coagulation. Lorsque le sang reçu dans un vase huilé se dessèche à la surface, ou bien reçoit des poussières de l'air, on voit la coagulation partir de ces points desséchés ou souillés. Enfin on peut communiquer, dans une certaine mesure, à des vessies natatoires de poisson ou à des tubes de papier parchemin, les propriétés de la paroi vasculaire vivante en les faisant macérer dans une solution de sel marin à 0,6 p. 100. Au bout de ce temps on les remplit de sang à l'aide d'une canule graissée et on les immerge complètement dans de l'eau salée. Le sang reste absolument liquide, et, même après plusieurs jours, les membranes ne sont ni imbibées de la moindre trace de matière colorante, ni enduite d'aucun dépôt de fibrine. Le gonflement préalable avait donc donné à ces membranes, vis-à-vis du sang, les propriétés de la paroi vasculaire. Freund conclut de ses expériences

(1) F. Glénard, *Bull. Soc. chim.*, t. XXIV, p. 517, 1875.

(2) Lister, *Arch. f. physiol. Heilkunde*, 1858, p. 259.

(3) F. Freund, *Wiener Med. Jahrb.*, 1886, p. 46; *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 121.

(4) Strauch a montré que le retard subi par le phénomène de la coagulation est en réalité moins long. Le sang paraît encore liquide alors qu'en réalité la coagulation est déjà commencée. Il arrive en effet que les premiers filaments de fibrine qui s'organisent, ne peuvent pas adhérer aux parois du vase et ni par conséquent tendre à travers la masse du liquide les premières mailles du réseau dans lequel toute la masse va se trouver emprisonnée (Strauch, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1889; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 111).

que le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux, parce qu'il n'adhère pas aux parois (1) et que c'est le contact avec un corps étranger qui fait que le travail de la coagulation peut commencer. Une fois ce travail commencé, il se propage très rapidement, car les parties coagulées jouent à leur tour, et de proche en proche, le rôle de corps étranger. Il semble pourtant que le corps étranger doit présenter des propriétés physiques particulières. Ainsi Zahn (2) a pu introduire de petites baguettes de verre à surface lisse dans le cœur d'animaux vivants, sans provoquer autour de celles-ci la formation d'un caillot. Mais il suffisait de les rayer légèrement d'un trait de lime, pour qu'à cet endroit il se produisît un dépôt de fibrine.

Cette action des parois vasculaires a été interprétée aussi dans un sens chimique. G. Bonne (3) admet que les mutations de matière qui se passent dans ces parois aboutissent à la formation de composés à propriétés anti-coagulantes et notamment d'acide carbonique qui passe constamment de l'endothélium vers le sang. Mais Haycraft (4) a montré qu'on peut injecter dans l'artère pulmonaire (du mouton) un mélange semi-liquide de vaseline et de paraffine en quantité suffisante pour séparer complètement le sang de la paroi vasculaire, sans provoquer aucune coagulation. Cette expérience plaide donc dans le même sens que celle de Freund.

Quoi qu'il en soit, la conclusion de Freund, comme le fait remarquer Arthus, est moins une explication qu'une constatation, et sans examiner ici *pourquoi* le travail de la coagulation commence quand le sang est en contact avec des corps étrangers, essayons de montrer ce qu'est le phénomène en lui-même et en quoi il consiste.

Jusque vers la fin du siècle dernier on a considéré le caillot comme étant formé de globules agglutinés. Ce n'est qu'à partir de 1772, après les travaux de Hewson, que l'on arrive à la notion d'une substance coagulable, décrite plus tard sous le nom de fibrine. A partir de ce moment toutes les théories sur la coagulation du sang se ramènent à une explication de la formation de la fibrine dans le sang en voie de coagulation. Plusieurs hypothèses se présentaient ici : la fibrine peut préexister dans le sang sous la forme d'une matière albuminoïde *dissoute* dans le plasma et qui passe à l'état *solide* au moment de la coagulation. Elle peut provenir aussi des éléments figurés qui, à un moment donné, la laisseraient exsuder de leur intérieur, et dans cette hypothèse la fibrine préexisterait à l'état *solide* dans les globules. Il se peut aussi qu'elle ne se forme qu'après la sortie du sang hors des vaisseaux, et aux dépens d'une ou plusieurs substances, par transformation, dédoublement ou combinaison, et dans ce cas il faut rechercher quels sont les générateurs de la fibrine.

(1) Freund soutient en effet que le sang ne mouille pas la paroi vasculaire. Un vaisseau sain, que l'on vide de son contenu, montre une paroi d'un blanc jaunâtre, humide, brillante, mais que le sang n'a pas colorée. Au contraire, l'endothélium des parois altérées par des phénomènes de calcification, est colorée par le sang. Là aussi on voit se produire des thrombus (*Med. Jahrb.*, 1888, p. 259; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 68).

(2) Zahn, *Virchow's Arch.*, t. LXII, p. 104-112, 1875.

(3) G. Bonne, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 117, 1889.

(4) Haycraft, *Journ. of Anat. a. Physiol.*, t. XXII, p. 172; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 108, 1890.

La première théorie de la coagulation ayant un caractère véritablement scientifique date des belles recherches de Denis (de Commercy) sur les matières albuminoïdes et sur le sang (1836-1861) (1). Presque à la même époque Alexandre Schmidt (de Dorpat) commençait sur le même sujet une série de recherches qu'il devait poursuivre pendant plus de 30 ans, avec une accumulation extraordinaire d'expériences variées et dont quelques-unes demeureront classiques en matière de physiologie du sang. Ces recherches l'ont conduit à une théorie — on dirait mieux à une succession de théories — sur la coagulation du sang, dont l'exposé et la critique nous conduiront jusqu'aux travaux actuels sur cette question. Cette théorie d'Al. Schmidt a été accueillie en général avec beaucoup de faveur à l'étranger. Néanmoins, un certain nombre de physiologistes — et notamment Hammarsten, à qui l'on doit une critique expérimentale très abondante et très serrée des idées de Schmidt — ne l'ont acceptée qu'avec des modifications importantes. En France, où les travaux de Schmidt ont d'abord trouvé peu d'écho, on s'en est tenu en général à la théorie d'Arm. Gautier, et là où la théorie de Schmidt a été acceptée, elle ne l'a pas été en son entier. Arthus, qui a apporté récemment à nos connaissances sur la coagulation l'appoint d'une série d'expériences remarquables, a également modifié sur plusieurs points la théorie de Schmidt. Nous exposerons d'abord ces diverses théories — de Denis, d'Al. Schmidt, de Hammarsten, d'Arthus, d'Arm. Gautier — avec les faits qui ont été fournis à l'appui de chacune d'elles, et nous montrerons qu'en dépit de divergences nombreuses, elles se contrôlent et se complètent mutuellement, et qu'elles forment un tout cohérent.

Nous aurons ensuite à faire connaître un certain nombre d'autres recherches, qu'il était difficile de faire rentrer dans le cadre tracé par ces premiers travaux. Ce sont d'abord les récentes recherches d'Al. Schmidt, qui ont conduit ce savant à donner à sa théorie une forme nouvelle; mais, ainsi modifiée, sa doctrine prend une forme si particulière au milieu de l'ensemble des travaux sur la coagulation, elle présente si peu de liens avec les théories actuellement en cours, qu'il a paru préférable d'en rejeter l'exposé à la fin de cette étude. Nous en dirons autant, pour des raisons différentes, des travaux de Wooldridge, qu'il est difficile encore de lier en une théorie complète et qui, en contradiction sur beaucoup de points avec les explications généralement admises, tendent à remettre en question tout le problème de la coagulation (2).

(1) Les premiers travaux de Denis sur le sang et sur la coagulation remontent à 1828-1830, mais sa théorie de la coagulation n'a pris corps qu'en 1858.

(2) Outre les mémoires originaux qui seront cités plus loin, le lecteur pourra consulter pour l'exposé général des théories de la coagulation du sang : A. Gautier, *Chimie appliquée à la Physiologie*, etc., t. I, p. 502, Paris, 1873, et *Cours de Chimie*, t. III, p. 400, Paris, 1892. — Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 411, Berlin, 1881. — Rollet, *Blut. u. Blutbervegung*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, p. 103, Leipzig, 1880. — Hoffmann, *Zoochemie*, p. 304, Vienne, 1883. — Beaunis, *Physiol. humaine*, 3e éd., Paris, 1888. — Hammarsten, *Physiol. Chem.*, p. 72, Wiesbaden, 1891. — Landois, *Physiol. humaine*, trad. par Moquin-Tandon, p. 50, 1892. — Un bon historique des principales théories de la coagulation se trouve dans le travail d'Arthus (*Thèse de la Faculté des sciences*, Paris, 1890).

THÉORIE DE DENIS.

Les recherches qui ont conduit Denis à sa théorie sur la coagulation du sang s'étendent sur un laps de temps de plus de 30 années. Dès 1828 il admet que la fibrine est en solution dans le sang et dans la lymphe et qu'elle se condense dans ces humeurs sitôt que leur mouvement est arrêté (1). Il revient sur cette idée en 1838 et ramène tout le phénomène de la coagulation à une solidification de la fibrine (2). Ses recherches sur les matières albuminoïdes (1856) et sur le sang (1858), le conduisent finalement à une théorie complète de la coagulation (3). La matière albuminoïde qui est la substance mère de la fibrine, la *plasmine* existe en dissolution dans le sang. On peut l'extraire de la manière suivante : On reçoit le sang au sortir de la veine dans un bocal contenant 1/7e de son volume d'une solution saturée de sulfate de sodium. Lorsque les globules se sont déposés au bout de quelques heures, on décante le plasma susjacent et on le sature de sel marin en poudre. La plasmine se précipite en flocons. On la recueille, on l'exprime entre des doubles de papier et on la dissout dans l'eau. La solution donne, au bout de 10 minutes, un caillot incolore qui expulse un sérum également incolore. Le caillot exprimé se réduit en filaments tout à fait semblables à la fibrine du sang : c'est la *fibrine concrète* de Denis; quant au sérum, il contient encore une matière albuminoïde dissoute : c'est la *fibrine dissoute*. La coagulation du sang est donc due à une matière albuminoïde dissoute dans le sang, la plasmine, qui, au moment de la coagulation, se dédouble en fibrine concrète formant le caillot, et en fibrine dissoute qui reste dans le sérum.

Cette théorie de Denis n'a pu se maintenir en face des progrès qu'ont fait nos connaissances sur les matières albuminoïdes du sang. Nous savons aujourd'hui que la plasmine de Denis n'est pas un individu chimique, mais un mélange. Le chlorure de sodium en poudre précipite, en effet, du plasma sanguin un mélange de fibrinogène et de sérum-globuline (voy. p. 136). Et de fait L. Frédéricq a montré que la plasmine de Denis contient une matière albuminoïde coagulable à 55° (fibrinogène), et une autre coagulable à 75° (sérum-globuline), et qui présente toutes les propriétés de la fibrine dissoute de Denis. On voit donc que la forme dissoute préexistait en réalité dans le sang et dans la plasmine. Le précipité produit par le sel marin entraîne également avec lui du ferment de la fibrine et de ses calcaires. Il contient donc, comme on le verra plus loin, tous les facteurs nécessaires à la coagulation. La théorie de la plasmine doit donc être abandonnée, mais les travaux de Denis n'en restent pas moins, comme le dit justement A. Gautier, le fondement de nos connaissances chimiques sur la coagulation du sang et l'origine de nos méthodes modernes de séparation des

(1) Denis, *Recherches expérimentales sur le sang humain considéré à l'état sain*, Commercy, 1830 (Mémoire présenté à l'Institut en 1828).

(2) Denis, *Essai sur l'application de la chimie à l'étude physiologique du sang de l'homme*, Paris, 1838.

(3) Denis, *Mémoire sur le sang considéré quand il est fluide, pendant qu'il se coagule et lorsqu'il est coagulé* in *Comptes rendus*, 1858.

divers albuminoïdes. Au surplus, on montrera plus loin qu'en ce qui concerne la formation de la fibrine par *dédoublement* d'une matière albuminoïde, nous voyons aujourd'hui la théorie de Denis revivre en partie dans celle que défendent Hammarsten, Arthus et la plupart des physiologistes.

THÉORIE D'AL. SCHMIDT.

Les travaux d'Al. Schmidt sur la coagulation forment un ensemble considérable de recherches. Bien que par certains côtés quelques-unes d'entre elles s'éloignent un peu de la question de la coagulation, on en donnera ici la substance, car elles conservent, au point de vue de l'histoire chimique du sang, un intérêt considérable, indépendamment de la théorie à laquelle elles ont conduit leur auteur.

Le point de départ de la théorie de Schmidt se trouve dans une série d'expériences sur la coagulation du chyle et celle des transsudats non spontanément coagulables, mis en contact avec du sang de cheval défibriné (1). Du chyle de chien, qui se coagule spontanément en 1 heure et demie, se transforme, en 2 ou 3 minutes, en un caillot compacte, si on lui ajoute environ un tiers de son volume de sang défibriné. D'autre part, un liquide d'hydrocèle, non spontanément coagulable, entre en coagulation sitôt qu'on lui ajoute du sang de bœuf défibriné ou du sérum (2). Le caillot qui se forme se contracte comme celui du sang, et expulse un sérum qui agit encore comme agent coagulant sur une nouvelle portion du transsudat. C'est surtout cette seconde expérience qui, répétée par Schmidt dès 1861 sur plus de 80 transsudats divers, fut l'origine de recherches fécondes.

Schmidt s'efforça alors d'isoler du sérum sanguin ou du sang la substance qui est l'agent coagulant. Après avoir montré que cet agent n'est ni un gaz, ni, comme il l'avait cru d'abord, l'hémoglobine, il parvint à isoler du sérum sanguin dilué, à l'aide d'un courant d'acide carbonique, une matière albuminoïde qui emportait avec elle le pouvoir coagulant, tandis que le sérum dont elle provenait avait perdu ce pouvoir. Ce corps, qu'il appela *substance fibrinoplastique*, n'est autre chose que la sérum-globuline. D'autre part, il fit voir que l'aptitude à la coagulation que possèdent les transsudats employés tient à la présence d'une autre globuline qu'il appela *substance fibrinogène* ou *fibrinogène*, et que l'élimination de ce fibrinogène fait perdre au transsudat l'aptitude à la

(1) Al. Schmidt, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1861, p. 547 et 555, et 1862, p. 533.

(2) Au moment où Al. Schmidt a commencé ses travaux, il n'avait pas connaissance des résultats déjà obtenus dans cette direction par Andrew Buchanam (de Glasgow). Dès 1836, ce savant avait montré que des liquides non spontanément coagulables, tels que le liquide du péricarde ou de l'hydrocèle, fournissent un coagulum lorsqu'on leur ajoute quelques fragments de caillot sanguin lavés avec de l'eau. Il avait noté en outre ce fait important que la couenne du caillot (*crusta phlogistica*) possède à un plus haut degré encore cette propriété coagulante, et il avait conclu de là que cette coagulation est provoquée par les globules blancs, si nombreux dans la couenne; et que ce phénomène est comparable à la coagulation du lait en présence du lab (cité d'après Halliburton, *Lehrbuch der chemischen Physiologie u. Pathologie*, traduction allemande de Kayser, Heidelberg, 1893, p. 253).

coagulation (1). Enfin le mélange des deux globulines dissoutes séparément dans des solutions salines ou légèrement alcalines produit un caillot de fibrine, à la condition que les solutions alcalines contiennent une certaine proportion de sels et que leur teneur en alcali ne soit pas trop forte. Le fibrinogène et la sérum-globuline (à laquelle Schmidt a toujours conservé le nom de substance fibrinoplastique) sont pour Alexandre Schmidt *les deux générateurs de la fibrine.*

Il convient d'ajouter que, dès cette époque, Schmidt admet que la substance fibrinoplastique est fournie par les globules rouges du sang, tandis que pour lui la substance fibrinogène préexiste dans le plasma. Plus tard il rattacha l'origine de la substance fibrinoplastique — et peut-être aussi celle de la substance fibrinogène — aux globules blancs. Nous allons voir que, d'après Schmidt, ces globules interviennent encore d'une autre manière dans le phénomène de la coagulation.

Le ferment de la fibrine. — Sous cette première forme la théorie de Schmidt se montra bientôt insuffisante à comprendre tous les faits. Dès 1867 Brücke (2) fit voir par l'examen d'un certain nombre d'observations dues à Schmidt lui-même, que la sérum-globuline ne paraît pas intervenir elle-même comme agent fibrinoplastique, et que son action doit être vraisemblablement attribuée à des impuretés de nature inconnue, précipitées avec elle par entraînement. Du reste, dans l'exposé de ses premières recherches, Schmidt (3) avoue qu'il n'a que rarement réussi à obtenir un caillot par le mélange des solutions artificielles des deux substances. La coagulation réussit, au contraire, toujours quand on ajoute à la solution artificielle de l'une la solution naturelle de l'autre. Plus tard Al. Schmidt (4) reconnut l'exactitude de l'hypothèse de Brücke en ce sens que, tout en maintenant l'intervention de la sérum-globuline (5) dans la production de la fibrine, il admit la nécessité d'un troisième facteur qu'il appela *ferment de la fibrine.*

On constate, en effet, que certains liquides séreux qui contiennent les deux générateurs albuminoïdes de la fibrine ne manifestent aucune tendance à la coagulation. Ils fournissent, au contraire, un caillot de fibrine, lorsqu'on leur ajoute un peu de sérum-globuline extraite du sérum sanguin. Visiblement la sérum-globuline n'agit pas ici par sa substance propre, mais par une impureté opérant en très petite quantité à la manière d'un ferment. Al. Schmidt (6) s'efforça alors d'isoler ce ferment qu'il put obtenir de la manière suivante :

Le sérum est précipité par 15 à 20^{vol} d'alcool, et le précipité est abandonné

(1) Au début de ses recherches, Al. Schmidt appelait simplement *substance fibrinogène* la substance qui va devenir la fibrine, et *substance fibrinoplastique* le corps qui provoque la séparation de la fibrine. Ainsi le liquide d'hydrocèle est un milieu à propriétés fibrinogènes; le sérum sanguin a au contraire des propriétés fibrinoplastiques (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1861, p. 561).

(2) Brücke, *Sitzungsb. d. Wiener Acad.*, t. LV, 2e partie, p. 891, 1867.

(3) Al. Schmidt, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1862, p. 542.

(4) Al. Schmidt, *Pflüger's Arch.*, t. VI, IX et XI.

(5) Brücke avait soutenu aussi que la substance fibrinoplastique de Schmidt est en réalité de la sérum-albumine, assertion dont Al. Schmidt démontra l'inexactitude.

(6) Al. Schmidt, *Pflüger's Arch.*, t. VI, p. 413; *Maly's Jahresb.*, t. II, p. 65, 1872.

au contact de l'alcool pendant 15 jours au moins, afin de coaguler autant que possible d'une manière définitive toutes les matières albuminoïdes. On recueille ensuite le précipité, on le dessèche au-dessus de l'acide sulfurique et on le pulvérise finement. L'extrait aqueux de cette poudre contient le ferment et possède un pouvoir coagulant considérable. Le ferment obtenu est d'autant plus pur que le contact avec l'alcool a duré plus longtemps.

Ce ferment est un facteur nécessaire de la coagulation. On trouve en effet dans l'organisme des liquides séreux qui ne sont pas spontanément coagulables, bien qu'ils contiennent les deux générateurs albuminoïdes de la fibrine. Or, l'addition d'un peu de la solution du ferment les coagule immédiatement. Mais le ferment n'a aucun effet sur la quantité de fibrine formée, celle-ci dépendant uniquement de la masse des générateurs albuminoïdes. Il n'influe que sur la rapidité du phénomène. Du plasma de sang de cheval, séparé des globules à l'aide du froid, se coagule spontanément au bout d'une heure ou même davantage. Il se prend en masse au bout de 3 ou 4 minutes, si l'on ajoute une solution de ferment; mais dans les deux cas le poids de fibrine formée est le même. Le même phénomène s'observe avec des transsudats contenant les deux générateurs albuminoïdes, mais qui ne sont pas spontanément coagulables : la coagulation s'opère en quelques minutes ou en plusieurs heures, selon que l'on ajoute beaucoup ou peu de ferment. L'action de ce ferment est maxima à la température du corps humain ; au delà elle diminue, et à 73-75° elle est définitivement supprimée. Une température de 0° laisse le ferment intact, mais suspend ses effets. Lorsque la coagulation est achevée, le ferment se retrouve dans le sérum, et l'on peut avec ce sérum provoquer une nouvelle coagulation, et ainsi de suite.

Cette substance, qui est ainsi l'excitateur de la coagulation, a donc bien les allures d'un ferment soluble, d'une enzyme. Sur ce point les recherches très soignées de Hammarsten (1) et les observations d'un grand nombre d'autres expérimentateurs confirment entièrement celles de Schmidt, et jusqu'à ce qu'on sache au juste ce qu'est cette substance, il est logique, quoi qu'en dise Gorup-Besanez (2), de la ranger dans la catégorie des ferments solubles. Au surplus nos connaissances sur ce ferment sont tout à fait du même ordre que celles que nous possédons sur la pepsine ou le lab, par exemple, c'est-à-dire qu'elles se réduisent à la constatation de leur action. Au point de vue chimique, nous ne savons rien de précis sur ces corps en eux-mêmes. Tandis que Sheridan et J. R. Green (3) refusent au ferment de la fibrine les caractères d'une matière protéique, Gamgee et Halliburton (4) en font, au contraire, une globuline (*cytoglobuline* de Halliburton par opposition à la *plasma-globuline*). On verra plus loin que Pekelharing l'envisage comme la *combinaison calcique d'une nucléo-albumine*, et que Lilienfeld en fait également une substance du même groupe (*leuconucléine*) (5).

(1) Hammarsten, *Pflüger's Arch.*, t. XIV, p. 211, 1875.

(2) Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, trad. par Schlagdenhauffen, t. I, p. 177, Paris, 1880.

(3) Sheridan Lea et J. R. Green, *Journ. of Physiol.*, t. IV, p. 380; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 130, 1884.

(4) Gamgee, *Journ. of Physiol.*, t. II, p. 145, 1879. — Halliburton, *Proc. Roy. Soc.*, 1888, p. 255; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 51, 1888.

(5) Voy. p. 168.

En ce qui concerne le mode d'action du ferment, Fick (1) a fait remarquer qu'étant donnée la rapidité avec laquelle se coagulent certains plasmas ou exsudats, quand on leur ajoute des liquides actifs, il est difficile d'admettre que chaque molécule de fibrinogène s'est trouvé en contact avec une molécule de ferment. Fick admet donc que dans la coagulation du sang, comme aussi dans celle de la caséine en présence du lab, le ferment ne fait qu'amorcer la coagulation, et que celle-ci, une fois l'équilibre chimique du liquide rompu, se propage de proche en proche sans l'intervention du ferment. Mais Latschenberger (2), en étudiant le phénomène dans un appareil spécial, a pu démontrer que l'hypothèse de Fick est inadmissible.

Recherche et dosage approximatif du ferment de la fibrine. — Dans toutes leurs recherches sur l'origine et le mode de production du ferment de la fibrine, Schmidt et ses élèves (3) se sont servis d'un procédé de dosage très ingénieux et dont il importe d'établir nettement la nature avant d'aborder l'exposé de ces recherches mêmes. Le réactif employé est le « *plasma salé* » de Schmidt, extrait du sang de cheval, et qu'il ne faut pas confondre avec le plasma de sang de cheval filtré dont il sera question plus loin. Voici comment s'obtient ce plasma salé : On fait couler 3^{vol} de sang de cheval, au sortir de la veine, dans 1^{vol} d'une solution de sulfate de magnésium à 28 p. 100. On décante le plasma qui s'est séparé et on l'évapore à sec, dans le vide, au-dessus de l'acide sulfurique. Un poids déterminé de ce résidu est dissous dans 7^{vol} d'eau et l'on filtre. Le liquide obtenu représente le « plasma salé » de Schmidt. Il ne se coagule jamais, même très étendu. On mélange 1^{vol} de plasma avec un ou plusieurs volumes du liquide dont on veut mesurer la teneur en ferment et on compte le nombre de minutes qui s'écoulent jusqu'au moment de l'apparition du caillot. Schmidt prend pour unité de mesure 100 minutes. Si t est la durée de la coagulation, $\frac{100}{t}$ représente la richesse en ferment. Les divers échantillons de plasmas salés ne donnent pas des résultats comparables entre eux. Il faut donc, pour une série d'expériences, avoir une grande provision de ce réactif. Desséché, il se conserve d'ailleurs pendant des années sans altération (4).

(1) A. Fick, *Pflüger's Arch.*, t. XLV, p. 293; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 499, 1889.

(2) Latschenberger, *Centralbl. f. Physiol.*, t. IV, p. 3; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 106, 1890.

(3) Al. Schmidt, *Arch. de Physiol. norm. et path.*, 2e série, t. IX, p. 516, 1882. — Dans ce mémoire Al. Schmidt a résumé les expériences contenues dans les dissertations inaugurales d'un certain nombre de ses élèves, dissertations qui seront citées au cours de cette étude (Thèses de Jacowicki, Köhler, Edelberg, Birk, Sachsendahl, Bojanus et Hoffmann).

(4) Cette préparation n'est en somme que l'application de la classique expérience d'Arm. Gautier (*Comptes rendus*, t. LXXX, p. 1362, 1875). On reçoit du sang de chien dans un égal volume d'une solution de sel marin à 8 p. 100, on filtre, on laisse reposer le filtrat, on décante le plasma sus-jacent aux globules et on évapore dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique. Le résidu pulvérisé peut être desséché à 111° sans altération; traité par l'eau, il donne une solution qui se coagule spontanément. Au contraire le plasma salé de Schmidt ne se coagule plus lorsqu'on l'étend d'eau. Cette différence tient à la force de la solution saline dans laquelle le sang a été reçu et constitue un phénomène bien connu. Elle s'explique par l'action conservatrice que les sels exercent sur les globules blancs (voy. plus loin) qui, échappant ainsi à la destruction, se déposent avant d'avoir abandonné au plasma une proportion sensible de ferment. Ces deux préparations, celle de A. Gautier et celle de Schmidt, correspondent à ce que les auteurs allemands appellent parfois *plasma salé faible* et *fort*.

La préparation de l'extrait du tissu ou de l'humeur dont on veut mesurer la teneur en ferment, se fait de la manière suivante : S'il s'agit par exemple du sang considéré au moment où il sort des vaisseaux, on le reçoit aussitôt dans de l'alcool fort (15^{vol}) et on attend 10-15 jours. Au bout de ce temps (toujours le même) on filtre, on lave le caillot à l'alcool absolu, puis à l'éther, on le sèche sur une assiette et on le réduit en poudre. Un poids connu de cette poudre est traité par un volume déterminé d'eau et on filtre au bout d'une demi-heure ou d'une heure.

Origine du ferment de la fibrine. — Rôle des globules blancs. — L'origine du ferment de la fibrine est rapportée par Al. Schmidt aux globules blancs. Déjà Mantegazza (1) avait essayé d'établir une relation entre l'altération des globules blancs et la coagulation. Il fait observer notamment que dans la classique expérience de J. Müller (2) avec le sang de grenouille, le plasma filtré ne se coagule que lorsque le filtre employé permet le passage des globules blancs, et en outre que tous les liquides (sang, lymphe, chyle), qui sont aptes à se coaguler spontanément, contiennent des globules blancs, enfin que des transsudats pathologiques, tels que la sérosité du vésicatoire, perdent cette propriété quand on les débarrasse des leucocytes par une filtration soignée. Si l'on passe un fil de soie à travers la veine d'un animal vivant, on le trouve déjà au bout de deux minutes, couvert de leucocytes autour desquels on constate un dépôt de fibrine. Si l'expérience dure plus longtemps, le fil se recouvre d'un fort caillot blanc gorgé de leucocytes. Des corps étrangers introduits dans la circulation se comportent de même s'ils présentent des aspérités. Au contraire, le caillot ne se forme pas sur un fil de platine lisse et soigneusement poli. Ces résultats ont été confirmés par Zahn (3), qui a démontré en outre qu'une accumulation de leucocytes précède toujours la formation des thromboses.

Des preuves plus directes de l'influence des globules blancs sur la coagulation ont été fournies par Al. Schmidt (4) et ses élèves. Lorsqu'on reçoit du sang de cheval dans un vase refroidi à 0°, les globules rouges se déposent d'abord, puis les globules blancs, et l'on peut décanter la couche supérieure du plasma et filtrer les couches inférieures. Les leucocytes, rendus rigides par le froid, ne passent pas à travers le filtre, et le plasma que l'on obtient ainsi, ramené à la température ordinaire, ne se coagule que très lentement. Si on ajoute à ce plasma un peu de la purée des leucocytes, il fournit au contraire un caillot compacte. Cette action des globules blancs a été confirmée par Frédéricq (5) et par un grand nombre d'autres observateurs qui seront cités plus loin. Notons

(1) Mantegazza, *Maly's Jahresb.*, t. I, p. 110, 1871. — Buchanam avait aussi comparé l'action des globules blancs dans la coagulation du sang à celle du lab dans la caséification du lait (*London Med. Gaz.*, t. XVIII, p. 50).

(2) J. Müller recevait dans de l'eau additionnée de quelques centièmes de sucre le sang de grenouilles décapitées, et filtrait ensuite rapidement. Il obtenait ainsi un plasma sucré, qui se transforme bientôt en une gelée incolore, et il concluait de ce fait que la coagulation doit être rapportée aux éléments du plasma lui-même et non aux éléments figurés.

(3) Zahn, *Virchow's Arch.*, t. LXII, p. 81, 1875. (Voy. aussi plus haut, p. 142.)

(4) Al. Schmidt, *Pflüger's Arch.*, t. XI.

(5) Frédéricq, *Recherches sur la constitution du plasma sanguin*, Paris, 1878.

simplement ici quelques expériences qui se contrôlent mutuellement. C'est en retardant la destruction des globules blancs et par conséquent la production du ferment que les sels neutres et les basses températures entravent la coagulation. La filtration du plasma à 0°, c'est-à-dire l'élimination rapide des éléments figurés agit dans le même sens. Latschenberger (1) a même réussi à préparer un plasma naturel, incoagulable spontanément, en le privant de tous éléments figurés. Pour cela, le sang est débarrassé aussi rapidement que possible de tous ses globules à l'aide de la force centrifuge, puis maintenu au repos pendant plusieurs semaines à la température de 0°. Dans ces conditions, on constate que lorsque les éléments figurés ont été éloignés, la teneur du plasma en ferment (déterminée comme il a été dit plus haut) est très faible (ou même nulle, comme dans l'expérience de Latschenberger), et de plus qu'elle ne s'augmente pas avec le temps. Au contact des globules la richesse d'un plasma en ferment va au contraire en croissant à mesure que l'on s'éloigne du moment de la saignée, c'est-à-dire à mesure que les éléments cellulaires se détruisent. Inversement tout ce qui accélère la destruction des globules, hâte la coagulation (2). L'apport de globules blancs empruntés à un sang étranger accélère de même la coagulation du plasma. Dans une expérience de Schmidt et Rauschenbach (3) un plasma filtré à 0°, qui se coagulait spontanément en 53 minutes, s'est pris en masse au bout de 16-17 minutes, par suite de l'addition de leucocytes de sang de cheval préparés d'après le procédé de J. V. Samson-Himmelstjerna (voy. p. 103).

On peut démontrer enfin que le ferment ne résulte en aucune façon de la vie extravasculaire des globules et qu'il en existe dans ces globules une quantité déterminée qui n'augmente pas après la sortie des vaisseaux. Les expériences d'Arthus (4) sont à cet égard tout à fait démonstratives.

Les plaquettes sanguines interviennent-elles dans la coagulation ? — D'après Bizzozero (5), les expériences de Schmidt ne démontrent que ce seul fait, à savoir que le ferment de la fibrine provient d'éléments figurés autres que les globules rouges ; or, ces éléments ne sont pas, d'après lui, les globules blancs, mais bien les plaquettes sanguines. Par des expériences analogues à celles de Mantegazza (voy. p. 149), Bizzozero s'est efforcé de démontrer que la coagulation a toujours pour point de départ les plaquettes sanguines, autour desquelles vient se déposer la fibrine, mêlée à des leucocytes. Telle est également l'opinion de Hayem (6), qui dès 1878 avait rattaché la formation de la fibrine aux hématoblastes, et de Laker (7), qui est revenu à plusieurs reprises sur cette question, tandis que G. Fano (8), Jarosl. Hlava (9), Löwit (10), Schimmelbusch (11) refusent

(1) Latschenberger, *Centralbl. f. Physiol.*, t. IV, p. 3, 1890.

(2) Voy. à ce sujet les expériences très probantes d'Arthus (*Thèse de la Faculté des sciences de Paris*, 1890, p. 61).

(3) Rauschenbach, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1883.

(4) Arthus, *loc. cit.*

(5) Bizzozero, *Virchow's Arch.*, t. XX, p. 261, 1882.

(6) Hayem, *Comptes rendus*, t. LXXXVI, p. 58, 1878.

(7) Laker, *Wien. Akad. Sitzungsb.*, t. LXXXVI, p. 173; *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 124, 1883.

(8) G. Fano, *Centralb. f. d. med. Wissensch.*, 1882, p. 210; *Maly's Jahresb.*, t. XII, p. 138.

(9) J. Hlava, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVII, p. 392; *Maly's Jahresb* , t. XIII, p. 97, 1883.

(10) Löwit, *Wiener Akad. Sitzungsb.*, t. XCI, p. 270; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 133, 1884.

(11) Schimmelbusch, *Virchow's Arch.*, t. CI, p. 201; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 157, 1885.

aux plaquettes sanguines toute participation à la coagulation du sang *in vitro*. Les expériences les plus probantes à cet égard sont de Löwit, qui s'est servi de la lymphe abdominale du lapin. Cette humeur, entièrement dépourvue de plaquettes sanguines, ne contient d'autres éléments figurés que des globules blancs. Elle se coagule au bout de 5-10 minutes, et d'autant plus rapidement qu'elle contient plus de globules. Filtrée à travers du coton de verre, elle reste souvent liquide pendant une demi-heure à deux heures ; au contact du ferment de la fibrine, elle est au contraire coagulée immédiatement. Ajoutée à du liquide d'hydrocèle ou d'ascite, la lymphe filtrée ne donne pas de caillot ; la lymphe non filtrée provoque une coagulation rapide. En abandonnant à 0° du sang de chien recueilli dans du sulfate de sodium à 28 p. 100, on peut, au bout de quelque temps, prélever avec une pipette capillaire un peu de plasma limpide dans lequel on ne trouve plus, au microscope, de globules blancs, mais seulement des plaquettes sanguines. Ce plasma n'est pas coagulé, même au bout de 24 heures ; en présence du ferment de la fibrine, il est au contraire coagulé immédiatement.

Ces expériences sont donc tout à fait contraires à la thèse de Hayem et de Bizzozero. Au surplus, le débat qui se poursuit encore entre les histologistes au sujet de l'origine même des plaquettes sanguines montre que l'étude de ces éléments présente des difficultés considérables. Pour les uns (Eberth et Schimmelbusch (1), Laker (2), etc.), les plaquettes préexistent dans le sang ; pour Al. Schmidt, J. Hlava (3), Löwit (4), Lilienfeld (5) et d'autres observateurs, elles représentent des restes de globules blancs fragmentés, en voie de destruction, c'est-à-dire parvenus à un état où leur action sur la coagulation est déjà un processus achevé. Quoi qu'il en soit on peut admettre, dans l'état actuel de nos connaissances, que les plaquettes sanguines ne contribuent pas à la coagulation du sang *in vitro*. Il n'en va pas de même probablement pour ce qui regarde la formation des thrombus dans l'organisme. Eberth et Schimmelbusch ont montré que si en un point d'un vaisseau sanguin il y a à la fois altération de la paroi et ralentissement de la circulation, les plaquettes sanguines s'arrêtent rapidement en ce point, s'y accumulent en s'agglutinant et forment un thrombus blanc. Mais il s'agit ici non d'une coagulation, mais d'une agglutination. Ultérieurement, des globules rouges peuvent s'agglomérer à cette masse et, la stase augmentant, le sang peut subir à cet endroit, tout comme dans un vase en verre, une vraie coagulation avec formation de fibrine. Mais, primitivement, il ne s'agit point ici d'une véritable coagulation, dont les plaquettes sanguines seraient l'agent excitateur.

Tous les globules blancs n'ont pas, au point de vue du phénomène de la coagulation, la même signification. — On a montré plus haut que la participation des globules blancs à la coagulation ressort des nombreuses expériences de Schmidt et de ses élèves avec une très grande probabilité. Mais sur ce point encore la théorie de Schmidt a dû se modifier devant des faits nouveaux. On

(1) Eberth et Schimmelbusch, *Virchow's Arch.*, t. CIII et CV, 1886, et t. CVIII, 1887.
(2) Laker, *Virchow's Arch.*, t. CXVI, p. 28.
(3) J. Hlava, *loc. cit.*
(4) Löwit, *Wien. Acad. Sitzungsb.*, t. XC, p. 80; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 136, 1884.
(5) Lilienfeld, *Du Bois Reymond's Arch.*, 1892, p. 168; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 116.

s'aperçut en effet très vite que, sous le rapport de leur action coagulante, tous les globules blancs n'ont pas la même valeur. Les recherches de Hoffmann (1), E. von Samson-Himmelstjerna (2), N. Heyl (3), F. Rauschenbach (4), faites sous la direction d'Al. Schmidt, tout en confirmant les vues de ce dernier sur l'influence des globules blancs, ont établi que le sang contient au moins deux sortes de leucocytes; les uns, très résistants, que l'ont retrouve inaltérés, après la coagulation, dans le sang défibriné; les autres, se détruisant très rapidement après la sortie du sang hors des vaisseaux. Par des expériences de numération, N. Heyl a montré qu'en défibrinant du plasma de sang de cheval, on provoque la disparition de 73 p. 100 des leucocytes; qu'on en fait disparaître dans le plasma salé (avec SO^4 Mg) par l'agitation 44,1 p. 100, et par un repos de 24 heures, 75 p. 100. Le battage ne fait disparaître, dans le chyle de cheval que 30 p. 100, dans le chyle salé que 16 p. 100 des leucocytes; enfin le repos pendant quatre jours en détruit 30,2 p. 100. Les globules blancs contenus dans ces humeurs présentent donc une résistance très variable. Ils ont également, d'après Rauschenbach, une affinité variable pour les matières colorantes. Enfin ils fournissent des extraits dont la richesse en ferment est très variable selon l'origine des globules (leucocytes des ganglions lymphatiques, des liquides du péricarde ou du péritoine chez le cheval, du pus, du plasma et du sérum de sang de cheval).

La production du ferment de la fibrine est une fonction du protoplasma cellulaire. — En étudiant, sous la direction d'Alexandre Schmidt, les différences que présentent les globules blancs de diverses origines au point de vue de leur teneur en ferment de la fibrine et de leur action sur le plasma salé, Rauschenbach a été conduit naturellement à essayer leur action sur le plasma de sang de cheval frais et filtré (*plasma filtré* de Schmidt). Ici tous les leucocytes ont le même sort, quelle que soit leur origine : ils sont immédiatement détruits et provoquent une coagulation presque instantanée du plasma (5), qui spontanément ne se coagule qu'au bout d'un temps beaucoup plus long (une ou deux heures par exemple). En outre, on constate que le plasma a été enrichi en ferment de la fibrine (6). Cette action réciproque du plasma et des éléments cellulaires est générale : Rauschenbach l'a observé avec des protozoaires parasites de l'intestin de la grenouille (*Opalina ranarum*, *paramœcium ranæ*), avec la levure de bière. Bien que l'extrait aqueux de ces protozoaires ou de levure ne contiennent pas de ferment de la fibrine ou seulement des traces, on constate cependant après leur action sur le plasma filtré une augmentation considérable de la teneur en ferment. Les spermatozoïdes (de taureau) surtout ont sous ce

(1) Hoffmann, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1881; *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 164.

(2) E. v. Samson-Himmelstjerna, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1882; *Maly's Jahresb.*, t. XII, p. 140.

(3) N. Heyl, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1882.

(4) F. Rauschenbach, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1883; *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 131.

(5) Même les leucocytes du sérum de sang de cheval, qui cependant ont été primitivement contenus dans le plasma et qui ont par conséquent été épargnés, ont subi dans l'intervalle comme une sorte de maturation qui les conduit à leur destruction finale.

(6) C'est-à-dire que le plasma, après cette coagulation provoquée, se trouve être plus riche en ferment qu'après coagulation spontanée.

rapport une action énergique. Ils coagulent le plasma filtré en deux minutes et portent sa teneur en ferment de la fibrine à 467 et 525 p. 100 de sa valeur primitive (1). Ajoutons que le ferment de la fibrine a été extrait du parenchyme des reins, des capsules surrénales, du foie, du cerveau par Foa et Pellacani (2), du tissu musculaire par E. Grubert (3), résultats qui sont confirmés par ceux de F. Krüger (4). Grubert a montré que si l'on vide par un courant d'eau salée le système vasculaire d'une grenouille pour y faire circuler ensuite du plasma filtré, celui-ci s'enrichit en ferment de la fibrine dans la proportion de 822 p. 100 de la teneur primitive. Enfin Groham (5) a étendu ces recherches à des cellules végétales (*Penicillium glaucum*, *Aspergillus niger*, *Mucor mucedo*, *Bacterium termo*, *Sarcines*, *Bacillus anthracis*, etc.). Celles-ci sont sans action sur le plasma salé; elles activent, au contraire, la coagulation du plasma filtré et l'enrichissent en ferment, en même temps qu'elles sont elles-mêmes détruites. Cette observation est intéressante au point de vue du rôle que peuvent jouer les colonies microbiennes dans la formation de thrombus (6).

On remarquera que le *plasma filtré*, dont Schmidt et ses élèves se sont servis dans ces expériences, constitue un réactif différent du *plasma salé*. Le plasma salé sert à la recherche du ferment de la fibrine tout formé; le plasma frais et filtré au contraire, tout en étant également coagulé par addition de ferment de la fibrine, possède en outre la propriété de décomposer les protoplasmes cellulaires et de *faire apparaître* le ferment de la fibrine que ces cellules contenaient à l'état latent.

On voit donc que des protoplasmas cellulaires, qui sont dépourvus de ferment de la fibrine *à l'état de liberté* (comme le montre leur action nulle sur le *plasma salé*) contiennent ce ferment sous la forme d'une substance mère encore inconnue — un zymogène — qui est décomposée avec production de ferment libre, au moment où l'élément cellulaire est détruit par le plasma (7). Ni le sérum, ni le liquide de l'hydrocèle, ni aucune humeur de l'organisme ne possède cette action de destruction; elles agissent, au contraire, comme liquides conservateurs. — Ajoutons qu'au moins, en ce qui concerne les leucocytes (du sang de cheval), le ferment ou sa substance mère ne passe que difficilement dans les liquides de lavage aussi longtemps que l'élément cellulaire persiste en entier. Des leucocytes, même lavés par des volumes considérables d'eau glacée (30-60.000^{vol}), amènent encore la mort lorsqu'on les injecte à des lapins ou à

(1) En raison de la présence du ferment de la fibrine dans tous les protoplasmas, Rauschenbach propose de lui appliquer le nom de *protozyme*.

(2) Foa et Pellacani, *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 129, 1883.

(3) Grubert, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1883; *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 307, 1883.

(4) F. Krüger, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXIV, p. 189; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 131, 1887.

(5) W. Groham, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1884; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 131, 1884.

(6) G. Holzmann prétend même avoir réussi à coaguler du fibrinogène par addition d'albumine d'œuf pourrie, etc., mais G. Bonne a montré qu'il ne s'agit point là de véritables caillots de fibrine, mais simplement de précipités de globuline (G. Holzmann, *Du Bois Reymond's, Arch., f. Physiol.*, 1885, p. 210; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 158. — G. Bonne, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 117, 1889).

(7) Voy. à la page 164 une théorie de Pekelharing sur le mode de décomposition de ce zymogène avec production de ferment libre.

des chats (1) et provoquent encore la coagulation du plasma filtré (voy. p. 150, l'expérience de Schmidt et Rauschenbach).

Il est possible que la décomposition du protoplasma cellulaire donne naissance à tout un groupe de substances douées du pouvoir coagulant. A. Nauck (2) a montré qu'un grand nombre de produits de la métamorphose régressive (glycocolle, taurine, leucine, tyronne, créatine, quanine, hypoxanthine) possèdent la propriété d'accélérer la coagulation du plasma additionné de sels biliaires. D'autre part, Al. Schmidt (3) a montré que l'extrait alcoolique d'un grand nombre de protoplasmas (globules blancs et rouges, leucocytes des ganglions lymphatiques, cellules de la rate, du foie, fibres musculaires de la grenouille) contient des substances à pouvoir coagulant. Les matériaux contenus dans cet extrait alcoolique sont en partie solubles et en partie insolubles dans l'eau, mais les deux fractions se comportent de la même manière vis-à-vis du plasma, dans lequel elles déterminent une forte production de ferment de la fibrine.

Le ferment de la fibrine dans l'organisme vivant. — Les expériences que l'on vient d'exposer, relativement à la production de ferment de la fibrine par les globules blancs, avaient comme complément nécessaire l'étude de ce ferment dans l'organisme même, dans le sang en circulation ; car pour tenter une explication de la rupture d'équilibre que représente la coagulation du sang, il n'est pas inutile de chercher les causes qui dans le sang vivant maintiennent cet équilibre.

On devait d'abord se demander si le *sang vivant*, comme dit Schmidt, par opposition au *sang mort* ou en voie de coagulation, contient le ferment de la fibrine. Alexandre Schmidt et A. Köhler (4) avaient d'abord obtenu sur ce point des résultats négatifs, en contradiction avec ceux de Jakowicki (5). Mais, plus tard, Edelberg (6) et Birk (7), reprenant cette question avec une meilleure technique, ont définitivement établi que le sang reçu directement dans l'alcool au sortir de la veine fournit toujours des extraits actifs, encore que médiocrement forts. Voici quelques-uns de leurs résultats : les richesses respectives en ferment du sang vivant et du sang mort sont désignées par F et F' (8). On a expliqué plus haut à l'aide de quelle unité Schmidt et son école expriment la teneur en ferment.

(1) Krüger, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXIV, p. 189, 1887; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 131.
(2) A. Nauck, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1886; *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 122.
(3) Al. Schmidt, *Physiol. Centralb.*, t. IV, p. 527 ; *Maly's Jahresb*, t. XX, p. 109, 1880.
(4) A. Köhler, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1877.
(5) Jakowicki, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1875.
(6) Edelberg, *Arch. f. exp. Path.*, t. XII, p. 283, 1880.
(7) Birk, *Inaug -Dissert.*, Dorpat, 1880; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 157.
(8) Ce tableau est emprunté au travail français de Schmidt, cité à la page 148.

ESPÈCE ANIMALE	NOMBRE des expériences	F	F′
Bœuf	3	0,067	200,00
Veau nourri d'herbe	1	0,067	200,00
Mouton	23	1,12	133,98
Cheval	1	0,067	25,00
Chien	15	3,49	24,48
Veau nourri de lait	4	4,83	84,42

Puisque le ferment existe dans le sang vivant, il est clair que l'organisme doit posséder des moyens pour se préserver des effets de l'accumulation de cette substance. En effet, en injectant à des animaux (chiens et chats) des solutions de ferment d'une force suffisante pour coaguler toute la masse du sang de l'animal (1) dans l'espace d'un quart d'heure, on n'observe aucun accident grave. Pendant 6-8 heures seulement, l'animal présente de l'hyperthermie (2°-2°,5), une respiration accélérée, un abattement considérable, des vomissements, de la diarrhée, puis il se rétablit rapidement. L'observation montre, en outre, qu'au bout de quelques heures le sang a repris sa teneur antérieure en ferment (2). Néanmoins, ce mécanisme préservateur a ses limites. En injectant dans la veine jugulaire d'un animal (lapin ou chat) 10-40^{cc} d'une solution de ferment d'une richesse maxima (3), Schmidt et ses élèves ont réussi à provoquer la mort instantanément. A l'autopsie, faite immédiatement, on trouvait constamment des thrombus remplissant toute la moitié droite du cœur et l'artère pulmonaire jusqu'à ses moindres ramifications.

Cette limite est également atteinte lorsqu'au lieu du ferment dissous, on injecte dans les veines d'un animal des leucocytes en quantité considérable (4). Le plasma les détruit aussitôt (Rauschenbach), comme le montrent des numérations comparatives faites avant et après l'injection, et la mort s'ensuit avec des phénomènes de suffocation et à la suite de thromboses étendues (5). Groth s'est assuré, d'ailleurs, que cette disparition des globules blancs tient bien à une destruction et non à une rétention des globules blancs dans les capillaires. Pendant l'injection même, le sang est instantanément coagulable, mais au bout de 40 secondes déjà cette aptitude à la coagulation tombe de son maximum à zéro : le sang a perdu toute aptitude à la coagulation spontanée. Il en est de même de la richesse en ferment; très élevée pendant et immédiatement après

(1) Calculée en supposant qu'elle équivaut au 1/13e du poids du corps.

(2) Jakowicki, Birk, *loc. cit.* — Sachsendahl, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1880; *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 163. — Al. Schmidt, *Arch. de Physiol. norm. et path.*, 2e série, t. IX, p. 513, 1882. — Voir aussi E. V. During, *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie*, t. XXII, p. 425; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 128.

(3) Une solution de cette force ne s'obtient qu'en observant des précautions particulières.

(4) O. Groth, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1884; *Maly's Jahresb*, t. XIV, p. 138.

(5) Wooldridge soutient au contraire que les leucocytes suffisamment purifiés sont sans action, et il rattache ces phénomènes de coagulation à l'action d'une substance particulière rentrant dans la catégorie des *histofibrinogènes* de cet auteur. (Voy. plus loin l'exposé de la théorie de Wooldridge).

l'injection, elle tombe rapidement à zéro. En outre, le sang est devenu moins riche en globules blancs qu'avant l'injection ; il n'est plus coagulé par l'addition de globules blancs du pus ou des ganglions lymphatiques, car *il a perdu la faculté de détruire ces éléments*. Peu à peu cependant, si l'animal ne meurt pas, on voit le sang s'enrichir de nouveau en leucocytes, en même temps qu'il retrouve son aptitude à la coagulation spontanée (1). Le sang réagit donc contre l'accumulation artificielle des leucocytes par la non-coagulabilité de son plasma et la perte de son pouvoir de destruction sur ces leucocytes. On pouvait donc s'attendre à voir l'organisme mettre en jeu ce moyen de défense dans la leucocytose. Cette hypothèse, déjà émise par Groth, a été vérifiée par J. v. Samson-Himmelstjerna (2) sur le sang d'un leucémique, dans lequel on comptait jusqu'à un globule blanc contre trois globules rouges. Le sérum de ce sang, ajouté à du plasma salé, se montrait très pauvre en ferment. Quand on ajoutait à du plasma de sang de cheval filtré, spontanément coagulable en 49 minutes, la purée des globules blancs du sang leucémique, la coagulation se faisait en 6-15 minutes, et le sérum obtenu se montrait beaucoup plus riche en ferment que le sérum du même plasma coagulé spontanément. Le plasma du sang leucémique avait donc perdu la propriété de détruire ses propres leucocytes et de provoquer la mise en liberté du ferment.

Revenons maintenant au phénomène de la coagulation spontanée du sang. Les recherches que l'on vient d'exposer nous permettent de résumer en quelques lignes la manière dont l'école de Schmidt conçoit aujourd'hui ce phénomène. Aussitôt après la sortie du sang hors des vaisseaux, le plasma, réagissant sur les globules blancs, provoque la destruction d'un nombre considérable de ces éléments, avec mise en liberté du ferment de la fibrine et de la substance fibrinoplastique ou sérum-globuline (peut-être aussi la substance fibrinogène) (3). Ces deux substances, le fibrinogène et la sérum-globuline, sont les matériaux aux dépens desquels se forme, sous l'influence du ferment, le coagulum de fibrine.

La production du ferment et la nécessité de son intervention dans le phénomène de la coagulation peuvent difficilement être contestées. L'une et l'autre ressortent avec certitude des nombreuses recherches que l'on vient d'exposer, et celles que nous citerons plus loin, en étudiant les expériences d'Arthus, com-

(1) Il n'est point nécessaire pour produire ces effets d'injecter des leucocytes étrangers, il suffit de provoquer la fonte rapide des éléments cellulaires du sang même : car l'injection d'une dissolution des globules rouges amène des accidents identiques, c'est-à-dire thromboses, augmentation rapide de la richesse en ferment et plus tard perte de l'aptitude à la coagulation spontanée. Groth veut voir dans ces phénomènes la cause de la mort par brûlures étendues, ou celle des accidents qui accompagnent le scorbut, certaines fièvres septiques ou les empoisonnements par l'hydrogène arsénié, etc., états pathologiques qui sont accompagnés de destruction rapide des globules rouges. (Voy. aussi Bojanus, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1881 ; Sachsendahl, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1880.)

(2) E. v. Samson-Himmelstjerna, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1885 ; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 160, 1885.

(3) Al. Schmidt, *Physiol. Centralb.*, t. IV, p. 527 ; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 105, 1890.

pléteront pleinement cette démonstration. Ce qui est plus discuté, c'est le côté morphologique du problème, à savoir la question de la destruction des globules blancs. Bunge (1), qui a assisté plusieurs fois aux expériences d'Al. Schmidt sur le sang de cheval, dit qu'on est d'emblée frappé de l'énorme quantité de globules blancs. Leur nombre est sans aucun doute bien supérieur à celui du sang défibriné. Mais ce qui frappe plus encore, c'est la diversité des formes que l'on rencontre : on trouve toutes les formes intermédiaires entre les petits leucocytes dont le diamètre dépasse à peine celui d'un globule rouge, et qui sont tels qu'on les trouve dans le sang défibriné, et de grandes cellules jaunâtres, granuleuses, contenant un noyau et ayant un diamètre plus que double (globules granulés de Schmidt). Après la coagulation, ces derniers éléments ont disparu. Schmidt et ses élèves prétendent avoir observé leur destruction au microscope et leur transformation en amas granulés, qui passent peu à peu dans la fibrine (2).

Si l'on suit en effet au microscope le phénomène de la coagulation, on voit que la fibrine se sépare d'abord en filaments tout à fait transparents, qui deviennent ensuite granuleux en emprisonnant des globules blancs et des débris de globules blancs. Cette destruction des globules blancs est admise par tous les auteurs qui considèrent les plaquettes sanguines comme ne préexistant pas dans le sang et qui pensent avec Hlava, Lilienfeld et d'autres observateurs, que ces éléments ne sont que des débris de globules blancs. Mais cette fonte des leucocytes est formellement contestée par d'autres auteurs (notamment par Laker). Le sang de cheval, avec lequel Schmidt a fait presque toutes ses expériences, contient à la vérité des éléments morphologiques d'apparence variée, et que l'on peut considérer comme des débris de globules blancs, mais dans d'autres espèces sanguines les leucocytes apparaissent comme des éléments très résistants. Il est vrai que la production du ferment de la fibrine n'est pas nécessairement liée à une destruction totale des leucocytes : il est possible que les globules blancs subissent après la sortie du sang hors des vaisseaux des altérations ayant pour conséquence une exsudation de substances fermentatives. Löwit (3) a montré que la coagulation spontanée de la lymphe du lapin est précédée de modifications de ce genre : les globules blancs laissent exsuder de leur protoplasma des gouttelettes homogènes, et cette séparation, que l'auteur a appelé *plasmoschise* et qu'il a observé également sur les globules blancs de l'écrevisse, est activée par la présence de sels (phosphate de soude), entravée au contraire par le contact de l'huile ou de la vasiline. Il est intéressant de rapprocher cette dernière observation des expériences de Freund, qui ont été exposées plus haut (4).

Quoiqu'il en soit, on peut dire avec Hammarsten que si l'on ne veut pas attacher une importance capitale à cette question de la *destruction* des globules blancs, les travaux de ces dernières années touchant le rôle des leucocytes ont

(1) Bunge, *Chim. physiol.*, traduite par Jaquet, p. 215, Paris, 1891.

(2) Les globules granulés et les formes intermédiaires qui les rattachent aux leucocytes paraissent être moins nombreux et disparaître plus rapidement dans le sang d'autres mammifères, de sorte qu'il est difficile de les observer au microscope.

(3) Löwit, *Wien. akad. Sitzungsber.*, t. XCI, p. 270, 1884.

(4) Voy. aussi : Al. Schmidt, *Physiol. Centralbl.*, t. IV, p. 527; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 105, 1890.

plutôt confirmé qu'infirmé sur ce point la théorie de Schmidt, car ces travaux paraissent avoir laissé intact ce fait capital, à savoir que c'est du globule blanc que partent les substances qui vont provoquer la coagulation du plasma.

Il n'en va pas de même pour ce qui regarde les générateurs de la fibrine et leur combinaison. La production de la substance fibrinoplastique par les globules blancs n'est pas clairement démontrée. Schmidt admet que cette substance se trouve en excès par rapport au fibrinogène; c'est pourquoi on la retrouve dans le sérum, tandis que le fibrinogène fait défaut dans cette humeur. Mais on s'explique mal comment la destruction des globules blancs puisse produire des quantités aussi considérables de sérum-globuline. De plus, Schmidt a toujours laissé dans le vague la nature de la réaction chimique qui se passerait, selon lui, entre les deux générateurs albuminoïdes de la fibrine. La fibrine ne résulterait pas, ainsi qu'on le lui a fait dire souvent, de la combinaison du fibrinogène et de la sérum-globuline. Il proteste en effet contre cette interprétation de sa théorie (1), mais il ajoute immédiatement que les deux matières albuminoïdes contribuent l'une et l'autre à former la substance du caillot. Sur ce point, Schmidt n'est pas très clair. Visiblement il considère le fibrinogène comme la substance mère principale de la fibrine; mais la sérum-globuline joue aussi, d'après lui, un rôle *formateur*. Ainsi du plasma de sang de cheval recueilli et filtré à 0°, ne se coagule que très lentement. L'addition de ferment de la fibrine active la coagulation, mais n'augmente pas la proportion de fibrine. Au contraire, en ajoutant de la sérum-globuline, on produirait une augmentation de la proportion de fibrine (Cf. p. 162).

On touche ici au côté le plus vulnérable de la théorie de Schmidt. On a vu que c'est par ce côté qu'elle a été attaquée tout d'abord par Brücke, et c'est sur ce point aussi que les recherches des vingt dernières années ont nettement démontré son insuffisance. La fibrine ne résulte pas de la combinaison du fibrinogène et de la substance fibrinoplastique; c'est ce que nous montrerons dans un instant. En outre, la théorie de Schmidt était incomplète d'un autre côté, en ce sens qu'elle ne tenait pas compte de l'influence si remarquable des matières minérales. Ce sont principalement les travaux de Hammarsten, complétés de la manière la plus heureuse par les belles recherches d'Arthus, qui ont rectifié sur ces deux points la conception de Schmidt. Nous exposerons dans ce qui suit les théories auxquelles ces deux auteurs ont été respectivement conduits par leurs expériences; la critique de la théorie de Schmidt ressortira naturellement de cet exposé.

THÉORIE DE HAMMARSTEN.

On a vu que, dès 1867, Brücke avait nié toute participation de la substance fibrinoplastique au phénomène de la coagulation, et de l'exposé des recherches de Schmidt que l'on vient de faire, il ressort tout au moins ce fait que le rôle de la sérum-globuline dans ce phénomène n'a jamais été clairement établi par

(1) Al. Schmidt, *Pflüger's Arch.*, t. XIII, p. 146; *Maly's Jahresb.*, t. VI, p. 25, 1876.

l'école de Dorpat. Nous possédons par contre une série d'expériences très soignées de Hammarsten (1) tendant à montrer que *la substance fibrinoplastique n'est pas nécessaire à la coagulation.* Cet auteur a montré d'abord que l'on peut hâter la coagulation du liquide d'hydrocèle (additionné de ferment de la fibrine) et augmenter la proportion de fibrine formée en ajoutant indifféremment de la sérum-globuline, de la caséine préparée, du chlorure ou du sulfate de calcium (Green) (2). D'autre part, en mélangeant des solutions de fibrinogène et de ferment de la fibrine, entièrement débarrassées de sérum-globuline, Hammarsten a pu obtenir un caillot de fibrine typique. Ces expériences ont été vérifiées de divers côtés, et notamment par Arthus, qui en a, comme on le verra plus loin, précisé les conditions et expliqué la véritable nature. En outre, en purifiant la sérum-globuline par des précipitations successives, on peut la priver de tout pouvoir fibrinoplastique, ce qui prouve clairement que cette propriété tenait à des impuretés. Du reste, la sérum-globuline préparée en partant du liquide d'hydrocèle, tout en présentant les propriétés physiques et chimiques propres à cette substance, n'a aucun pouvoir fibrinoplastique. Enfin Schmidt lui-même a signalé un certain nombre de faits qui viennent à l'appui des conclusions de Hammarsten. Ainsi il a constaté que la quantité de fibrine n'augmente pas proportionnellement à la quantité de substance fibrinoplastique employée; si l'on prend une liqueur dans laquelle on a déjà provoqué un premier dépôt de fibrine, mais qui contient encore, à côté du fibrinogène, un notable excès de sérum-globuline, on peut y déterminer une nouvelle formation de fibrine en ajoutant de nouveau de la substance fibrinoplastique.

La sérum-globuline n'agit donc que par les impuretés qu'elle apporte, et dans ces impuretés Hammarsten ne voit que le ferment de la fibrine. On montrera dans un instant qu'il intervient ici un autre facteur, dont l'action a été mise en lumière par Arthus.

Hammarsten s'est occupé en outre des relations qui existent entre le fibrinogène et la fibrine. On avait déjà remarqué que le poids de fibrine reste inférieur au poids du fibrinogène et de la sérum-globuline réunis. Il reste même inférieur à celui du fibrinogène seul (Frédéricq, Hammarsten). Ainsi Frédéricq (3) a dosé dans un plasma de sang de cheval 0,4299 p. 100 de fibrinogène et 0,375 p. 100 de fibrine. Ce fait s'observe nettement lorsqu'on provoque la coagulation d'une solution de fibrinogène par une addition convenable de ferment de la fibrine et de matières minérales. D'ailleurs Hammarsten a montré que, dans ces conditions, il reste toujours en dissolution une globuline, qui paraît être différente de la sérum-globuline, puisqu'elle se coagule déjà à 64°, et qui se produit en quantité très variable par rapport au poids de fibrinogène mis en œuvre. Arthus (4) a également retrouvé ce composé, auquel Hammarsten a appliqué le nom de *fibrine-globuline*. Il renferme (5) :

(1) Hammarsten, *Maly's Jahresb.*, t. V, p. 19; t. VI, p. 15 et 25; t. VII, p. 2; t. X, p. 11 et t. XII, p. 11.
(2) Green, *Journ. of Physiol.*, t. VIII, p. 354, 1888; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 73.
(3) L. Frédéricq, *Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 116, 1877.
(4) Arthus, *Thèse de la Faculté des sciences de Paris*, 1890, p. 43.
(5) Hammarsten, *Maly's Jahresb.*, t. XII, p. 11, 1882.

Carbone.	52,70 p. 100
Hydrogène.	6,98 —
Azote	16,06 —

Or la composition de la fibrine et celle du fibrinogène sont exprimées respectivement par les chiffres suivants, d'après Hammarsten :

	Fibrinogène.	Fibrine.
	—	—
Carbone	52,93 p. 100	52,68 p. 100
Hydrogène	6,90 —	6,83 —
Azote.	16,66 —	16,91 —

D'autre part, la coagulation des solutions de fibrinogène à 54° fournit également un caillot à 16,93 d'azote et une globuline soluble, coagulable à 64° seulement et ne contenant que 16,25 p. 100 d'azote. Dans ces deux cas, le fibrinogène paraît donc se dédoubler en deux matières albuminoïdes nouvelles, dont l'une est un peu moins riche et l'autre un peu plus riche en azote que le fibrinogène, et l'on voit finalement que ces recherches nous ramènent à l'ancienne conception de Denis, qui envisageait la production de la fibrine comme un phénomène de dédoublement. Ajoutons que Hammarsten a pu extraire cette globuline du sérum sanguin par précipitation fractionnée au moyen du chlorure de sodium.

En résumé, la théorie de Hammarsten ramène à la proposition suivante : *Sous l'influence du ferment de la fibrine, le fibrinogène se dédouble en fibrine qui se concrète, et en une globuline qui reste en dissolution.*

THÉORIE D'ARTHUS.

La théorie de Hammarsten a été complétée récemment par Arthus (1), à la suite d'une série de recherches des plus intéressantes sur le rôle des sels de calcium dans la coagulation. Le point de départ de ces recherches se trouve dans une étude très soignée du *sang oxalaté ou fluoré.*

Lorsqu'on reçoit du sang dans une solution d'oxalate ou de fluorure alcalins, on obtient un mélange qui ne se coagule plus spontanément, quelle que soit la durée de l'observation. Il n'est pas indispensable que le sang soit reçu dans la solution anti-coagulante. Il suffit d'ajouter l'oxalate ou le fluorure à un moment quelconque, pourvu que l'on intervienne avant l'instant de la coagulation. Ces sels n'agissent pas à la manière des sels alcalins, qui ne sont efficaces qu'à fortes doses (6 p. 100 de sulfate de magnésium, par exemple). Il suffit, au contraire, de moins de 0,1 p. 100 d'oxalate de potassium et souvent même moins de 0,06 p. 100 pour supprimer toute aptitude à la coagulation spontanée. De plus, le sang oxalaté ou fluoré ne se coagule pas par addition d'eau, comme il arrive pour les sangs salés. Arthus a démontré que le sang est ainsi modifié parce qu'il y a eu précipitation d'un corps indispensable à la coagulation.

(1) Arthus, *Thèse de la Faculté des sciences de Paris*, 1890.

Cette substance précipitée n'est pas le fibrinogène (ni d'ailleurs la sérumglobuline), comme on peut s'en assurer par l'étude directe du plasma oxalaté ou fluoré, ni le ferment de fibrine. Ce dernier peut à la vérité être précipité en partie par entraînement, comme on le verra plus loin, mais l'arrêt de la coagulation n'est pas due à ce fait, car on peut coaguler un transsudat par addition de quelques gouttes du sang oxalaté, et, en partant de ce même sang, on peut préparer des solutions actives de ferment de Schmidt. Enfin l'addition au sang oxalaté d'une solution bien active de ferment de la fibrine ne produit aucune coagulation. On est donc conduit à admettre que ces sels agissent en tant que précipitants des sels de chaux, c'est-à-dire en décalcifiant le sang, hypothèse que l'expérience vérifie pleinement. En ajoutant 20^{cc} de sang oxalaté à 0,1 p. 100, 2^{cc} d'une solution de chlorure de calcium à 1 p. 100, on obtient en 6-8 minutes, à la température de 20°, un caillot massif, absolument typique et qui se rétracte normalement en expulsant un sérum normal.

L'expérience montre qu'il faut toujours ajouter une quantité d'oxalate ou de fluorure un peu supérieure à celle qui suffirait à précipiter toute la chaux que renferme le sang. Ceci s'explique par ce fait que le sang renferme des sels alcalins qui retiennent en dissolution un peu d'oxalate de calcium, à moins qu'on n'ajoute un excès d'oxalate alcalin. Arthus s'est assuré, d'ailleurs, par diverses expériences de contrôle, que ce n'est pas cet excès d'oxalate ou de fluorure qui empêche le ferment d'agir sur le fibrinogène, et que *le sang oxalaté ou fluoré ne se coagule plus, uniquement parce qu'il a été décalcifié.*

La question se pose ensuite de déterminer le mode d'action des sels de calcium dans la coagulation. Arthus s'est assuré d'abord qu'ils n'agissent pas à la manière d'un ferment, car la quantité de fibrine formée dépend nettement du poids de chaux disponible à l'état de sel soluble. D'autre part, l'analyse montre que le caillot contient toujours de la chaux (1). *La fibrine est donc un composé calcique et les sels de calcium agissent comme substance fibrinoplastique.* On peut obtenir de même des fibrines strontiques; les sels de baryum et de magnésium sont sans action. Ajoutons que toute cette démonstration peut être répétée avec les transsudats naturels (liquide séreux péritonéal du cheval, liquide d'hydrocèle).

L'expérience montre en outre que l'action des sels de calcium est étroitement liée à celle du ferment de la fibrine, ce qui distingue nettement la coagulation du fibrinogène de celle de la caséine en présence du lab. Arthus et Pagès, reprenant des expériences antérieures de Hammarsten, ont montré en effet que la caséine du lait est modifiée par le lab en l'absence des sels calciques, et qu'il suffit d'ajouter à cette caséine modifiée un sel de calcium pour obtenir aussitôt le précipité de caséum. Il n'en va pas de même pour le sang, car si, en l'absence des sels de calcium, le fibrinogène du sang décalcifié était transformé en un produit capable de se combiner avec ces sels pour donner un composé insoluble, on obtiendrait une coagulation immédiate en ajoutant un sel de calcium au sang oxalaté. Or, il n'en est rien : il s'écoule toujours un temps appréciable entre le moment où l'on a ajouté le sel de calcium et le moment où apparaît le

(1) Voy. notamment les analyses de Freund (*Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 69, 1888).

coagulum. Celui-ci se forme exactement comme pour le sang sortant des vaisseaux. Il suit de là que *le ferment de la fibrine ne peut agir sur le fibrinogène qu'en présence d'un sel calcique.*

La réciproque de cette proposition est vraie également. Le sel de calcium ne suffit pas pour la formation du caillot, ainsi qu'on l'a soutenu dans ces dernières années (voy. p. 163 et 164). La présence du ferment de la fibrine est indispensable. En effet, les transsudats non spontanément coagulables ne sont pas coagulés par l'addition d'un sel de calcium. D'autre part, si à du plasma oxalaté à 0,1 p. 100, on ajoute un excès de fluorure de sodium (jusqu'à une teneur de 0,2 p. 100), puis du chlorure de calcium en excès, on détermine la formation d'un abondant précipité gélatineux qui entraîne avec lui le ferment. Par filtration, on obtient un liquide qui contient du fibrinogène (et de la substance fibrinoplastique) avec un excès de sel de calcium, et qui néanmoins n'est pas spontanément coagulable. Mais il suffit d'ajouter à ce liquide du sang, du plasma ou du sérum sanguins, ou encore quelques gouttes d'une solution de ferment de Schmidt pour obtenir un caillot. Par contre, l'addition d'un sel de calcium quelconque, de fibrinogène, de substance fibrinoplastique ou enfin d'un transsudat non spontanément coagulable reste sans effet.

La théorie de la coagulation du sang, telle qu'elle ressort des expériences d'Arthus, peut donc s'énoncer ainsi qu'il suit :

Sous l'influence du ferment de la fibrine et en présence des sels de calcium, le fibrinogène du sang subit une transformation chimique qui donne lieu à la production d'un composé calcique : la fibrine.

Examen critique des théories précédemment exposées. — Avant d'aller plus loin, il convient de rapprocher et de critiquer les faits d'expériences qui sont la base des théories que l'on vient d'exposer. Nous verrons ainsi que ces faits, mieux interprétés, se complètent et se contrôlent réciproquement, et qu'en dépit de la diversité des théories auxquelles ils ont conduit, il ne présentent rien d'irréductible, au moins en ce qui concerne les grandes lignes du phénomène.

On ne reviendra pas ici sur la théorie de Denis, dont l'examen a été fait précédemment. Il nous reste à expliquer ici certaines expériences de Schmidt et de Hammarsten dont Arthus a donné, dans son travail, une excellente critique. On a vu que Brücke et surtout Hammarsten ont démontré clairement que la sérum-globuline n'intervient dans le phénomène de la coagulation que par des impuretés. Pour Hammarsten, ces impuretés sont constituées par le ferment de la fibrine ; mais cette hypothèse expliquait mal comment, dans beaucoup d'expériences de Schmidt, on voit la *quantité* de fibrine formée dépendre de la quantité de sérum-globuline ajoutée, tandis que le ferment n'aurait dû influer que sur la rapidité du phénomène. C'est qu'en réalité la substance fibrinoplastique (ou sérum-globuline) ne doit ce rôle qu'aux sels de chaux qu'elle entraîne toujours avec elle au moment de sa préparation. Si la sérum-globuline obtenue en partant des transsudats n'a point d'action fibrinoplastique, c'est que préparée de la sorte, elle ne renferme pas de composés calciques. C'est pour la même

raison que le fibrinogène de Schmidt n'est coagulé par le ferment de la fibrine qu'en présence de la substance fibrinoplastique, cette dernière apportant la chaux, élément indispensable à la réaction.

La même explication s'applique à une expérience très curieuse de Hammarsten, qui montre bien que tous les précipités floconeux déterminés au sein d'une liqueur sanguine jouissent de propriétés fibrinoplastiques, *parce qu'ils entraînent avec eux des sels de chaux*. Hammarsten prépare de la caséine par précipitation au moyen de l'acide acétique, redissolution dans de la soude, reprécipitation par l'acide acétique et enfin épuisement par l'alcool et l'éther. Le produit ainsi obtenu, et qui est une caséine complètement débarrassée de chaux (telle que Hammarsten l'employait dans ses expériences sur le mode d'action du lab) n'a aucune action fibrinoplastique. On prépare, d'autre part, du sérum de sang de cheval étendu d'eau et dont on a précipité la sérum-globuline par l'acide acétique étendu, et on l'additionne de la solution sodique de caséine décalcifiée. Si on ajoute à ce liquide de l'acide acétique étendu, on en précipite une caséine en gelée qui, dissoute dans l'eau salée à 1 p. 100, favorise la coagulation et augmente la proportion de fibrine produite, c'est-à-dire se comporte comme la sérum-globuline dans les expériences de Schmidt. Hammarsten a montré, en outre, que dans cette expérience la sérum-globuline et la caséine peuvent être remplacées par le chlorure de calcium : il démontrait ainsi, mais sans s'en apercevoir, le rôle essentiel des composés calciques. La formation de la fibrine nécessite donc bien trois substances, comme le soutenait Al. Schmidt : une *substance fibrinogène*, une *substance fibrinoplastique* et un *ferment*, mais la substance fibrino plastique n'est pas la sérum-globuline : c'est un composé calcique (1).

Quant aux résultats obtenus par Hammarsten, qui ramenait à deux seulement les facteurs intervenant dans la coagulation : le fibrinogène et le ferment, ils s'expliquent par la présence constante des sels de calcium dans les produits employés. Il est très difficile de décalcifier complètement le fibrinogène.

D'autre part, le ferment de la fibrine obtenu à la manière de Hammarsten, entraîne aussi avec lui des sels de chaux ; ce qui le démontre indirectement, c'est ce fait signalé par Hammarsten, à savoir que la quantité de fibrine produite dans une solution de fibrinogène va en augmentant avec la proportion de ferment ajouté, ce qui est évidemment contraire à la notion de ferment pur. Enfin le fibrinogène additionné d'oxalate ou de fluorure cesse d'être coagulé par le ferment et redevient coagulable en présence d'un sel de calcium.

On voit quelle vive lumière l'étude attentive du rôle des sels de calcium a jeté sur ce difficile problème de la coagulation du sang. Rappelons, à ce propos, que l'on a essayé récemment de faire des sels de chaux l'excitateur unique de la coagulation. Partant de ce fait, que les cendres de la fibrine sont toujours riches en chaux et en magnésie à l'état de phosphate, Freund (2) a édifié la théorie suivante pour expliquer la coagulation du sang. Le sang contient dans son plasma des sels de calcium, dans ses globules des phosphates alcalins. Au mo-

(1) Arthus, *loc. cit.*, p. 69.

(2) Freund, *Med. Jahrb*, 1888, p. 259 ; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 67, 1888.

ment où le sang adhère à des corps étrangers (voy. p. 141) les globules altérés par ce contact laissent transsuder leurs phosphates, d'où la formation d'un précipité de phosphate calcique qui provoque la coagulation de la fibrine. Cette précipitation de phosphate de chaux est pour Freund la seule cause de la coagulation. Cette théorie a été complètement réfutée à la suite des recherches de Latschenberger, de Strauch et d'Arthus. On ne reproduira pas ici le débat qui s'est produit à ce sujet (1).

Il convient, au contraire, de citer en terminant le récent travail de Pekelharing (2) sur le rôle de la chaux en tant que premier excitateur de la coagulation. Le plasma salé (au sulfate de magnésium) ou le plasma oxalaté — qui ne contiennent pas de ferment de la fibrine — fournissent par précipitation fractionnée une globuline qui ne possède aucune propriété fibrino-plastique, mais qui, mise en contact avec un sel de calcium, se transforme en ferment de la fibrine. Ce ferment, qui appartient comme son zymogène à la catégorie des globulines (3), donne des cendres très riches en chaux, tandis que celles du zymogène n'en contiennent que peu ou point. Le rôle du ferment, qui serait donc une globuline calcique, consisterait, d'après Pekelharing, dans un transport de la chaux sur le fibrinogène qui est ainsi transformé en fibrine calcique. Les histofibrinogènes de Wooldridge (voy. p. 169) contiennent également ce zymogène. Ainsi on peut montrer que les histofibrinogènes extraits, d'après le procédé de Wooldridge, du thymus et du testicule, ne contiennent pas de ferment libre ; mais si on les met en contact avec du chlorure de calcium, on obtient un produit très actif et coagulant énergiquement du plasma ou une solution de fibrinogène de Hammarsten.

THÉORIE D'ARMAND GAUTIER.

Dans les théories que l'on vient d'examiner, la question de l'origine du fibrinogène n'a été touchée qu'indirectement. C'est que depuis les classiques expériences de Jean Müller sur le plasma sucré du sang de grenouille, presque tous les auteurs ont admis soit d'une manière explicite, soit implicitement, que la substance mère de la fibrine préexiste dans le plasma. A la vérité, Al. Schmidt a rattaché la production de la substance fibrinoplastique à la destruction des globules blancs ; mais pour le fibrinogène — qui est, comme on vient de le voir, le seul générateur albuminoïde de la fibrine — il est beaucoup moins explicite (4) et ne cite d'ailleurs, à cet égard, aucune expérience probante. C'est Arm. Gautier qui s'est attaché avec le plus de force à ce côté de la question,

(1) Voir Latschenberger, *Med. Jahrb.*, 1888, p. 479; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 111, 1889, et *Wien. med. Wochenschr.*, 1889, n° 40; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 114. — Freund, *Med. Jahrb.*, 1888, p. 554; *Maly's Jahresb*, t. XIX, p. 112, 1889. — Strauch, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1889; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 111. — Arthus, *loc. cit.*, p. 71.

(2) Pekelharing, *Festschrift f. Virchow*, t. I, p. 435, 1892. *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 114.

(3) Dans un travail précédent Pekelharing avait envisagé ces deux corps comme des nucléoalbumines (*Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 113, 1892).

(4) Al. Schmidt, *Physiol. Centralbl.*, t. IV, p. 527; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 104. 1880.

elle est effectivement d'une importance considérable, puisqu'on le rencontre à l'origine même du problème de la coagulation. Dès 1874, A. Gautier (1) insiste sur ce fait que le phénomène par lequel débute la coagulation doit être le passage dans le plasma d'une globuline, qui sort par exosmose des globules du sang. Les faits qui viennent à l'appui de cette manière de voir sont de divers ordres. Heynsius (2) a montré que des globules de sang de cheval, lavés au moyen de décantations successives avec de l'eau salée à 0° et débarrassés autant que possible de tout plasma fournissent au bout de quelques minutes, lorsqu'on les additionne d'un volume de sérum égal au volume primitif du sang, un caillot à peu près égal en masse à celui que donnerait la même quantité de sang initial. De son côté, Hoppe-Seyler (3) indique qu'en ajoutant avec précaution un peu d'eau à la purée des globules lavés à l'eau salée, il a vu la masse se prendre en une gelée très molle. Enfin Semmer (4) rapporte des observations analogues relatives au sang d'oiseau. Cette formation de fibrine à partir du globule a été aussi observée au microscope par Landois (5), dès 1874. Si l'on dépose une goutte de sang de lapin défibriné dans du sérum de sang de grenouille, on voit les globules rouges s'accoler les uns aux autres, devenir visqueux, perdre leurs contours et finalement s'étirer en filaments. Pour Landois, c'est donc le stroma globulaire lui-même qui fournit ici la substance de la fibrine. Il est vrai que Landois sépare cette *fibrine du stroma* de celle que fournit le plasma (*fibrine du plasma*), bien qu'il avoue qu'on n'a réussi à saisir entre ces deux corps aucune différence chimique. C'est aussi à cette fibrine qu'il attribue les coagulations étendues qui se produisent souvent, lorsqu'on injecte à un animal du sang d'une espèce animale différente.

A. Gautier a montré, en outre, dès 1876, que si dans du sang fraîchement extravasé, divisé en trois parties égales et laissées au repos, on dose la fibrine après 10 minutes, 1 heure et 24 heures, on trouve que cette substance va en augmentant, à mesure que l'extravasation des facteurs de la fibrine se produit. Heynsius signale, d'autre part, ce fait que la quantité de fibrine formée par un plasma (préparé d'après les artifices que l'on a décrits), est toujours notablement plus faible que celle que fournit tout le sang correspondant. A. Gautier voit dans cette observation une nouvelle preuve que la substance fibrinogène sort des globules ; mais il ajoute que, dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de dire si la substance mère de la fibrine sort des globules blancs ou des globules rouges, ou des deux à la fois, ou simplement des hématoblastes de Hayem (6). En ce qui concerne l'acte même de la coagulation, A. Gautier admet l'intervention d'un ferment fourni par les globules blancs, et la nécessité des sels de chaux pour la formation de la fibrine. D'ailleurs, antérieurement cet auteur avait attiré l'attention sur ce dernier point. Finalement, A. Gautier

(1) A. Gautier, *Chimie appliquée à la physiol.*, etc., p. 508, Paris, 1874. — *Dict. de Chimie de Würtz*, suppl., t. II, p. 1415. — *Cours de Chimie*, t. III, p. 403, Paris, 1892.

(2) Heynsius, cité par A. Gautier, *Cours de Chimie*, t. III, p. 403.

(3) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 400, Berlin, 1881.

(4) Semmer, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1874.

(5) Landois, *Traité de Physiol.*, traduit par Moquin-Tandon, p. 56, Paris, 1892.

(6) A. Gautier, *Chimie appliquée à la Physiol.*, t. I, p. 159, et *Cours de Chimie*, t. III, p. 440.

résume dans les termes suivants sa doctrine actuelle sur la coagulation : « La coagulation résulte de la transformation du fibrinogène sorti des globules, ou préexistant dans le plasma à l'état soluble et durant la vie, substance qui devient insoluble et se change en fibrine, en s'unissant aux sels de chaux du plasma sous l'influence du ferment de la fibrine extravasé des globules blancs » (1).

Dernière forme de la théorie d'Al. Schmidt. — Dans un ouvrage récent (2) sur le sang et la coagulation, Al. Schmidt a résumé les travaux qu'il poursuit depuis plus de trente ans, sur ce sujet, avec tant de ténacité et de patience. Nous avons dit plus haut les raisons pour lesquelles nous avons rejeté à la fin de cette étude l'exposé des dernières idées de Schmidt sur la coagulation. Aussi bien le lecteur pourra constater qu'en dépit d'une série de faits nouveaux apportés par l'auteur, il est difficile de considérer cette nouvelle forme de sa théorie comme réalisant véritablement un progrès.

Les expériences de Schmidt et Rauschenbach ont établi qu'un grand nombre d'éléments cellulaires (leucocytes du sang, globules blancs des ganglions lymphatiques, stromas décolorés des globules rouges, etc.), introduits dans du plasma de sang de cheval, sont détruits en même temps qu'ils provoquent une coagulation immédiate de ce liquide. Or, si l'on épuise ces cellules par de l'alcool, on constate qu'elles cèdent à ce véhicule des composés qui agissent sur le plasma comme les cellules primitives, c'est-à-dire qu'elles hâtent la coagulation de cette humeur. Ces composés que Schmidt appelle *substances zymoplastiques*, ne sont pas le ferment de la fibrine ; elles constituent l'agent qui provoque dans le plasma la mise en liberté du ferment. Ce ferment, que Schmidt appelle maintenant *thrombine*, existe dans le plasma sous la forme d'un proferment inactif, la *prothrombine*, qui, sous l'action des *substances zymoplastiques*, fournit la thrombine active. La prothrombine existe dans le plasma du sang en circulation en

(1) Un grand nombre d'autres théories de la coagulation du sang ont encore été proposées. Eichwald, s'appuyant sur ce fait que l'alcalinité du sang va en diminuant depuis le début jusqu'à la fin de la coagulation, a admis que le sang contient une fibrine dissoute, laquelle se précipite, parce que l'acide carbonique formé aux dépens des globules rouges enlève à cette fibrine les bases qui la maintenaient en dissolution. Richardson pensait que la coagulation est due à une perte d'ammoniaque. Mathieu et Urbain ont admis, comme Eichwald, que la fibrine est précipitée par l'acide carbonique qui s'échappe des globules, lorsque le sang sort des vaisseaux. Cette théorie a été réfutée par Gautier (voy. à la p. 148 la préparation du plasma desséché de cet auteur) et par Glénard. Glénard intercepte un fragment de jugulaire de cheval entre deux ligatures et il place le vaisseau verticalement ; quand les globules se sont déposés, il jette au milieu du segment veineux une troisième ligature, de manière que la partie comprise entre les deux ligatures supérieures ne contienne plus que du plasma. Il vide alors la partie inférieure qui ne contient que des globules, remplace ceux-ci par de l'acide carbonique et détache alors la ligature intermédiaire. L'acide carbonique se mêle alors au plasma et cependant il n'y a pas de coagulation. (Glénard, *Bull. Soc., chim.*, t. XXIV, p. 517, 1875.)

Dogiel et Holtzmann ont envisagé la formation de la fibrine comme résultant d'une oxydation du fibrinogène. Cette manière de voir a été réfutée récemment par G. Bonne. D'ailleurs A. Gautier avait montré, depuis près de 20 ans qu'on peut dessécher le plasma salé, même à 100° et à l'air, sans qu'il se coagule. La coagulation arrive ensuite lorsqu'on le dissout et qu'on l'étend d'eau. (Dogiel, *Du Bois Reymond's Arch. f. Physiol.*, 1883, p. 357. — Holtzmann, *ibid.*, 1885, p. 210, et *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 158, 1885. — G. Bonne, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 117, 1889).

(2) Al. Schmidt, *Zur Blutlehre*, Leipzig, 1892, 270 pages.

quantité considérable, et le plasma lui-même l'emprunte aux éléments cellulaires de l'organisme et aux globules blancs. Pendant la vie les substances zymoplastiques décomposent d'une manière continue un peu de prothrombine ; de là provient la présence du ferment libre, de la thrombine, dans le sang circulant. Mais l'action de cette thrombine est annulée dans l'organisme par des actions antagonistes dont l'origine est la suivante.

Lorsque les éléments cellulaires, dont il a été question plus haut, ont été épuisés par l'alcool, on constate que le résidu, insoluble dans l'alcool, n'a plus aucune action coagulante sur le plasma, mais qu'il cède à l'eau une substance, la *cytoglobine*, qui a, au contraire, des propriétés anticoagulantes énergiques. De plus cette cytoglobine fournit, ou contribue à fournir, les matériaux nécessaires à la formation de la fibrine. En effet, si à du plasma additionné de cytoglobine, on ajoute les matériaux de l'extrait alcoolique, c'est-à-dire les substances zymoplastiques, en quantité suffisante pour annihiler l'effet de la cytoglobine, on obtient un poids de fibrine qui est plus que le double de celui que fournit le plasma primitif.

Schmidt s'est attaché alors à déterminer l'origine et les produits de dédoublement de cette substance, et il a montré que le protoplasma cellulaire, après avoir été débarrassé des substances zymoplastiques par l'alcool, et de la cytoglobine par l'eau, fournit encore une substance azotée, très complexe, la *cytine*, dont le carbonate de sodium sépare de la cytoglobine. La cytine et la cytoglobine sont des substances que la complexité de leur molécule place bien au-dessus de toutes les matières albuminoïdes connues, et qui fournissent par des simplifications successives toute une série de produits, aboutissant finalement à la fibrine. De la cytoglobine on peut détacher, en effet, par l'action de l'acide acétique, de la *préglobuline*, qui possède également des propriétés anticoagulantes, et qui dévie le plan de polarisation à gauche, tandis que la cytoglobine le dévie à droite. Cette préglobuline défait à son tour en une série de produits, parmi lesquels figure comme terme stable et plus facile à saisir, une *paraglobuline*. Cette paraglobuline se produit notamment lorsqu'on ajoute à du sérum sanguin ou à des transsudats non spontanément coagulables (liquide du péricarde), de la cytoglobine ou de la préglobuline. Schmidt admet que le plasma du sang en circulation exerce sur la préglobuline la même action de dédoublement. De cette paraglobuline se détache ensuite, en présence de la thrombine, le *fibrinogène* qui, sous l'action de cette même thrombine, se transforme en *fibrine dissoute*. Enfin la *fibrine dissoute* se précipite, en présence des sels du plasma, à l'état de *fibrine solide*.

Le maintien de la fluidité du sang dans l'organisme est dû à l'action de la cytoglobine et de ses produits de décomposition. Ces produits, parmi lesquels nous avons cité la préglobuline, ont tous, comme la cytoglobine, une action d'arrêt sur la coagulation. Schmidt admet que, dans le cours naturel des mutations de matière, le sang soutire constamment aux cellules de l'organisme des produits de régression appartenant au groupe de la cytoglobine, et dont l'afflux constant annihile les effets des substances zymoplastiques et de la thrombine. Ces produits ne s'accumulent pas dans le sang, car ils sont toxiques, comme le démontrent les injections de cytoglobine et préglobuline ; il faut donc admettre que, par voie de métamorphose régressive, ils sont rapidement rendus inoffen-

sifs. Dans le sang en circulation, il s'établit donc un état d'équilibre dont la rupture, aussitôt après la saignée, se comprend aisément. A ce moment, l'afflux de la cytoglobine venant à cesser, les substances zymoplastiques prennent le dessus, décomposent toute la réserve de prothrombine que contient le sang, et la teneur en thrombine devient assez forte pour que la coagulation s'effectue.

Telle est la théorie de Schmidt dans sa dernière manifestation. En l'étudiant, il est impossible de ne pas être frappé de la disproportion qui apparaît entre l'effort et le résultat, entre l'intérêt considérable que présentent les expériences sans cesse accumulées de Schmidt, la riche diversité des problèmes qu'elles soulèvent, et le caractère artificiel et obscur de la théorie qu'il nous présente comme le résultat de ce labeur de trente années. La plupart de ces corps nouveaux que Schmidt fait participer au phénomène de la coagulation sont, en tant qu'individus chimiques, encore bien mal caractérisés, et comme le nombre des produits intermédiaires, qui s'interposent ainsi entre la fibrine et ses générateurs primitifs devient toujours plus grand, il en résulte que la théorie ne suit plus que de très loin le contour des faits. Ce qui paraît plus surprenant encore, c'est le soin avec lequel Schmidt reste cantonné dans le cercle des seules questions ouvertes par son école. Les recherches parallèles des autres observateurs et notamment les résultats si intéressants de Hammarsten et d'Arthus, qu'on eût été curieux de voir contrôlés par un expérimentateur comme Schmidt, sont à peu près complètement passés sous silence, et finalement cette conclusion s'impose à l'esprit que si l'école de Dorpat a apporté, à la vérité, à l'étude de la coagulation un ensemble de recherches dont l'intérêt reste considérable, c'est néanmoins en dehors d'elle que le problème a reçu, dans ces dernières années, l'explication la plus satisfaisante.

Il convient de faire remarquer pourtant que les dernières observations de Schmidt ne sont pas restées absolument isolées dans la science. On signale plus haut les travaux de Lilienfeld (1) sur la composition des globules blancs, dont le noyau contiendrait, d'après cet auteur, une nucléo-albumine complexe, la *leuconucléohistone*, dédoublable en une nucléine, la *leuconucléine*, et en *histone*, substance voisine des albumoses et des peptones. Injectée dans les veines, l'histone supprime l'aptitude à la coagulation, comme aussi du sang reçu dans une solution d'histone ne se coagule plus. On observe en même temps que les leucocytes sont admirablement conservés par l'histone.

Au contraire, la leuconucléine, ajoutée à du plasma salé de Schmidt, provoque une coagulation complète au bout de deux heures. Enfin la leuconucléohistone ne peut coaguler une solution de fibrinogène qu'après addition d'un sel de calcium. Lilienfeld conclut de ces expériences que la leuconucléohistone est dédoublée en présence des sels de calcium en histone et en leuconucléine. Dans le sang vivant, l'histone et la nucléine sont combinées l'une à l'autre dans le noyau des leucocytes, et c'est le maintien de cette combinaison qui est la condition de la non-coagulation du sang. Le dédoublement de cette combinaison en présence des sels de chaux du plasma provoque au contraire la formation de la fibrine. Lilienfeld a complété ces recherches par des observations microsco-

(1) Voy. p. 105.

piques, qui montrent l'influence directe du noyau des globules blancs sur la coagulation. On voit, en effet, les filaments de fibrine partir de ces noyaux mêmes, qui, au moment de la coagulation, émigrent vers la périphérie de l'élément et même sortent de la masse protoplasmique par des sortes de prolongements amœboïdes. Lilienfeld appelle ce phénomène la *carioschise* qu'il substitue à la *plasmoschise* de Lövit (voy. p. 157) dans l'explication des phénomènes morphologiques de la coagulation (1).

Lilienfeld rapporte donc à la leuconucléine, c'est-à-dire à une nucléoalbumine le pouvoir coagulant des leucocytes. C'est aussi la conclusion à laquelle était arrivé Pekelharing (2), qui a fait successivement du ferment de la fibrine une nucléoalbumine, puis une globuline calciques.

Enfin les recherches de Wright montrent que l'*histofibrinogène* de Wooldridge (voy. plus loin) est aussi une nucléoalbumine.

Ajoutons qu'il est assez difficile d'établir une correspondance entre les résultats de ces diverses recherches. Lilienfeld pense que la leuconucléohistone se confond peut-être avec la cytoglobine de Schmidt; quant à la leuconucléine, elle est peut-être identique à la prothrombine.

Quoi qu'il en soit, la production simultanée, par les cellules de l'organisme, de substances à action respectivement coagulante et anticoagulante telle que Schmidt l'a le premier signalée, paraît aujourd'hui bien démontrée, et il est intéressant de rapprocher ce fait de quelques expériences très curieuses de Pawlow (3), de Bohr (4) et de Lukjanow (5). Ces expérimentateurs ont trouvé que le tissu pulmonaire exerce sur le sang qui le traverse une action anticoagulante des plus marquées. L'expérience la plus démonstrative consiste à supprimer complètement sur un chien vivant le cycle de la grande circulation pour ne laisser au sang d'autre trajet à parcourir que celui de la circulation pulmonaire et du cœur. En moins d'une heure le sang a perdu, par le fait de cette circulation restreinte, toute aptitude à la coagulation spontanée, mais il récupère la faculté de fournir de la fibrine quand on lui permet à nouveau de traverser les capillaires de la circulation générale; d'après Bohr, le parenchyme des organes abdominaux jouerait le rôle principal dans le rétablissement de cette propriété du sang (6).

Expériences de Wooldridge. — Les travaux de Wooldridge (7) constituent moins une théorie complète de la coagulation du sang, qu'une série d'expé-

(1) Il est intéressant de rappeler ici l'action coagulante énergique des spermatozoïdes (voy. p. 152) qui figurent parmi les éléments cellulaires les plus riches en nucléine.

(2) Pekelharing, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1892, p. 1133 et *Festschr. f. Virchow*, t. I, p. 435. — *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 113 et 114, 1892.

(3) Pawlow. *Arch. f. Physiol.*, 1887, p. 452.

(4) Bohr, *Centralbl. f. Physiol.*, 1888, n° 11; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 75, 1888.

(5) Lukjanow, *Centralbl. f. Physiol.*, 1890.

(6) Cette expérience a été répétée par L. Frédéricq (voy. *Revue générale des sciences pures et appliquées*, n° du 30 octobre 1891).

(7) Les recherches très intéressantes de cet auteur ont été publiées après sa mort par Horsley et Starling (Wooldridge, *On the Chemistry of the blood*, Londres, 1893). Une analyse des travaux de Wooldridge se trouve dans un article étendu du *Centralbl. f. Physiol.*, t. V, p. 335, 1891.

riences très intéressantes tendant à établir l'insuffisance des explications actuelles touchant la coagulation du sang. On ne citera ici que les plus importantes d'entre elles.

Wooldridge combat vivement la doctrine de l'école de Dorpat, d'après laquelle la mise en train du phénomène de la coagulation est produite par les globules blancs. Les principales expériences de Wooldridge ont été faites avec du *plasma peptoné*. Si l'on injecte dans la veine jugulaire d'un chien une solution de peptone (1), le sang devient, comme on le sait, incoagulable. A l'aide de la force centrifuge, on peut éliminer complètement les éléments figurés, sans que le plasma cesse d'être coagulable par un courant d'acide carbonique, par la dilution avec l'eau, par la neutralisation avec un acide. Comme on ne peut pas arguer que ces agents sont des *générateurs de la fibrine*, il faut bien admettre que le plasma contient lui-même tous les éléments nécessaires à la coagulation. Fano a observé, à la vérité, que le plasma peptoné, longtemps soumis à l'action de la machine centrifuge, est moins facilement coagulé par les agents énumérés plus haut, et il en conclut que ce changement tient à une élimination plus complète des éléments figurés. Il n'en est rien, d'après Wooldridge, si l'on a soin d'opérer la décantation par la force centrifuge dans un espace *chaud*. Le froid, au contraire, sépare du plasma l'un des facteurs de la coagulation. Il suffit de refroidir à 0° du plasma peptoné limpide pour qu'il se trouble et laisse déposer un sédiment granuleux qui a quelque ressemblance avec les plaquettes sanguines. Si l'on éloigne ce sédiment, le liquide sus-jacent ne se coagule plus sous l'influence des agents énumérés plus haut ; mais la coagulation redevient possible si l'on rajoute le précipité. Al. Schmidt, qui a constaté la présence de ces masses granuleuses dans le plasma refroidi à 0°, en a fait des débris de globules blancs. Elles représentent, en réalité, une matière protéique inhérente au plasma même et que Wooldridge appelle *fibrinogène* A. Le plasma débarrassé du fibrinogène A est encore très riche en fibrinogène ; Wooldridge appelle ce reste de substance coagulable *fibrinogène* B. On peut l'extraire du plasma débarrassé du fibrinogène A, en ajoutant du sel marin jusqu'à demi-saturation. Le fibrinogène B seul ne se coagule pas ; mais additionné de fibrinogène A, il fournit un caillot de fibrine et du ferment de la fibrine. On voit que pour Wooldridge le ferment est non la cause, mais l'un des effets de la coagulation. Le fibrinogène B est également coagulé par des leucocytes. Précipité à deux reprises par le sel marin, il s'altère et se transforme en fibrinogène ordinaire (fibrinogène de Hammarsten), lequel n'existe pas primitivement dans le plasma.

Ces fibrinogènes sont, aux yeux de Wooldridge, des combinaisons de lécithine et d'albumine. La pepsine chlorhydrique le décompose avec formation d'un précipité riche en lécithine et en fer. Elles existent dans presque tous les tissus frais, et Wooldridge leur donne alors le nom d'*histofibrinogènes* (2). On les extrait facilement du thymus du jeune veau, ou mieux encore des testicules (de taureau). L'extrait aqueux traité par l'acide acétique donne un précipité que l'on

(1) Wooldridge s'est servi constamment de la peptone de Grübler, de Leipzig, préparée d'après le procédé Henninger.

(2) *Tissue-Fibrinogène* ou *Gewebe-Fibrinogen* des publications anglaise et allemande de Wooldridge.

lave à l'eau salée, puis à l'eau pure. Wright (1) considère ces substances comme des nucléoalbumines. Ajoutées à du plasma, elles provoquent une rapide coagulation. Elles coagulent aussi les solutions de fibrinogène, mais seulement, d'après Pekelharing (2), à la condition que l'on ajoute un peu d'un sel de calcium. Injectées dans les veines, elles amènent la mort par suite de coagulations étendues. Selon la dose injectée, il peut se produire aussi une suppression de la coagulabilité du sang, qui présente alors les propriétés du sang peptoné, ce que Wright explique par un dédoublement du fibrinogène avec mise en liberté d'albumose (3). D'après Wooldridge, les effets obtenus par Schmidt à la suite d'injections de leucocytes sont dus à l'action de l'histofibrinogène injecté avec ces éléments. Bien lavés, les leucocytes (des ganglions lymphatiques) ne provoquent pas trace de coagulation intravasculaire, bien que ces mêmes éléments provoquent rapidement la prise en masse du plasma peptoné.

On voit qu'un certain nombre d'expériences de Wooldridge sont en contradiction avec celles de l'école de Dorpat. De nouvelles recherches permettront seules de lever cette opposition. Remarquons seulement que presque toutes les expériences de Wooldridge ont été faites avec le plasma peptoné, ce qui rend plus difficile l'interprétation des phénomènes (4), car on n'est pas encore d'accord au sujet de la nature des changements qu'a subis le sang dans ces conditions. D'ailleurs, les expériences des divers observateurs ne sont pas directement comparables depuis que l'on sait, par les recherches de Grosjean, que l'agent actif est ici la propeptone ou hémialbumose, que la peptone commerciale renferme toujours en assez grandes proportions. Lahousse (5) a démontré, à la vérité, que le sang peptoné est pauvre en acide carbonique, et Blachstein et Grandis (6) ont donné l'explication de ce phénomène. Cette constatation, rapprochée de ce fait que le sang peptoné se coagule sous l'action d'un courant d'acide carbonique, a assurément son intérêt, mais elle n'explique en rien le mécanisme de l'action de la peptone, car on sait que dans le sang normal l'acide carbonique retarde au contraire la coagulation. Plus récemment, Pekelharing (7) a constaté ce fait capital que l'injection d'une solution de peptone saturée de chaux ne provoque aucun des symptômes de l'empoisonnement par les peptones et ne supprime pas l'aptitude à la coagulation. On peut même, par une injection de sels de chaux, faire disparaître les symptômes de l'empoisonnement produit par une injection de peptone. Pekelharing conclut de ces observations que la peptone

(1) Wright, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 490, 1891, et t. XXII, p. 117, 1892.

(2) Pekelharing, *Festschr. f. Virchow*, t. I, p. 435; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 115, 1892.

(3) D'après Wooldridge et Wright l'injection d'histofibrinogène confère au lapin l'immunité contre le charbon.

(4) Les expériences de Wooldridge pourraient sans doute être reprises avec fruit à l'aide du plasma oxalaté.

(5) Lahousse, *Du Bois Reymond's Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1889, p. 77; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 110.

(6) Blachstein, Grandis, *Du Bois Reymond's Arch.*, 1891, pp. 394 et 499; *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 82. (Voy. aussi Shore, *Journ. of Physiol.*, t. XI, p. 561; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 87, 1890, et Bohr, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 263, 1888.)

(7) Pekelharing, *Festschr. f. Virchow*, t. 1, p. 435, 1892; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 115.

agit en fixant les sels de chaux du plasma (1). Quoi qu'il en soit, l'importance considérable des sels de chaux apparaît ici une fois de plus, et si l'on reprenait les expériences de Wooldridge, en tenant compte de ce facteur, il est probable que l'on verrait se résoudre plus d'une contradiction (2).

Quelques remarques à propos de la coagulation du plasma comparée à celle du sang. — Les faits qui ont été exposés plus haut à propos des théories sur la coagulation du sang nous permettent d'expliquer maintenant un certain nombre de particularités relatives à la coagulation de ces deux humeurs dans diverses conditions. Pour bien comprendre ces faits il importe, comme le fait observer très judicieusement Arthus (3), de ne pas confondre, ainsi qu'on le fait souvent (4), le plasma et le sang total. Le phénomène de la coagulation présente, en effet, deux phases, qui sont : 1° une *mise en liberté* ou une *formation de ferment de la fibrine* provenant des globules blancs du sang, et 2° *une action chimique* produite par ce ferment, à savoir, la transformation chimique du fibrinogène en fibrine. Or, comme le plasma complètement débarrassé de globules blancs renferme du ferment tout formé, tout en étant incapable d'en produire lui-même, on ne pourra agir, en plaçant le plasma dans des conditions diverses, que sur la deuxième phase, la transformation chimique, et non sur la première. De là des différences qu'il convenait de signaler en terminant.

L'action de la *dilution* fournit un exemple frappant. La dilution retarde la coagulation du plasma, comme celle de tout liquide albumineux, parce qu'elle rend plus difficile l'action chimique du ferment sur le fibrinogène. Elle active au contraire celle du sang, jusqu'à la proportion de 4 p. 100 ; au delà, elle retarde et peut même suspendre complètement le phénomène. C'est que dans le sang, l'addition de petites quantités d'eau active la destruction des globules blancs, c'est-à-dire la *mise en liberté du ferment*. Pour de grandes quantités d'eau, au contraire, l'accélération due à la production d'un surplus de ferment est compensée et au delà par le retard que subit la *phase chimique* du phénomène sous l'influence de la dilution.

Les *sels alcalins neutres* à doses faibles accélèrent la coagulation du plasma, c'est-à-dire hâtent le phénomène chimique, ainsi qu'Arthus l'a démontré nettement à l'aide de son plasma oxalaté, additionné de quantités croissantes de sels (par exemple de 0,004 à 0,016 p. 100 de chlorure de sodium). L'action est la même sur le sang.

(1) C'est dans le même ordre d'idée que l'on pourrait interpréter sans doute les phénomènes observés par Gaglio à la suite de l'injection dans les veines de certains sels des métaux lourds (fer, cuivre, plomb, manganèse, nickel, cobalt). Le sang devient incoagulable. On obtient le même résultat en recevant le sang dans une solution de ces sels. Avec le fer, on constate que le fibrinogène et la sérum-globuline extraits du sang ainsi modifié, sont devenus très riches en fer. Il s'est formé des albuminates métalliques. Il est possible que ce soit cette fixation de fer qui rende impossible la production du composé calcique que représente la fibrine (Gaglio, *Ann. di chim. e di farmacol.*, t. XI, p. 233, 1890; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 109.

(2) Voy. l'expérience de Pekelharing, rapportée à la p. 164.

(3) Arthus, *loc. cit.*, p. 48.

(4) Voy. notamment, Halliburton, *Lehrbuch. der chemischen Physiologie*, traduction allemande de Kaiser, Heidelberg, p. 240, 1893.

A plus fortes doses, au contraire, les sels retardent la coagulation du plasma, c'est-à-dire suspendent l'action chimique du ferment. Ils retardent également à ces doses la coagulation du sang, et ici leur action est double, car ils retardent à la fois la formation du ferment au dépens des globules blancs, dont la destruction est ralentie, et l'action de ce ferment sur le fibrinogène. Ce qui le prouve, c'est qu'il est possible de trouver des proportions des divers sels neutres capables d'accélérer la coagulation du plasma et de retarder, au contraire, la coagulation du sang en retardant la mise en liberté du ferment.

Les *sels alcalino-terreux* produisent des effets analogues. A doses moyennes, ils ont une action adjuvante énergique, mais seulement jusqu'à une certaine limite (1).

(1) Pour le détail de ces diverses expériences, voir Arthus, *loc. cit.*, p. 48.

CHAPITRE V.

LE SANG TOTAL; SES VARIATIONS GÉNÉRALES ET LOCALES.

§ I. Caractères généraux du sang total.

Dans son parcours à travers l'organisme le sang subit, par suite de l'activité spéciale des divers tissus ou organes qu'il traverse, des modifications nombreuses dans ses propriétés physiques ou chimiques. La plus frappante et la plus immédiatement sensible est celle qui résulte du passage du sang à travers le poumon, et que marque la transformation du sang veineux en sang artériel. Mais si l'on fait abstraction de cette différence — qui porte presque uniquement sur la composition des gaz du sang, et dont l'étude sera faite avec celle de la respiration — les autres modifications que subit le sang dans son parcours se traduisent par des différences si faibles, qu'une technique analytique assez perfectionnée pouvait seule les mettre en évidence. Il semble cependant, à première vue, que la sécrétion aux dépens du sang d'un liquide comme l'urine, ou l'activité spéciale d'une glande aussi importante que le foie, doive produire des différences très apparentes entre le sang que reçoit l'organe et celui qui en sort. En réalité ces différences sont relativement faibles, et l'on comprend qu'il en soit ainsi si l'on réfléchit à la grande rapidité de la circulation, et par conséquent à la masse considérable de sang qui traverse un organe dans un temps relativement court.

Aussi l'urine élimine par jour, chez un homme adulte, de 28 à 35gr d'urée, et

cependant la richesse en urée du sang de l'artère et de la veine rénale ne pourront différer que fort peu en valeur absolue. Ce phénomène s'explique, si l'on songe que la masse du sang qui traverse le rein en 24 heures peut être évalué à 130^{kg} et peut-être davantage. On conçoit dès lors combien doivent être faibles les mêmes différences, lorsqu'il s'agit d'une substance comme l'acide urique dont l'urine des 24 heures ne contient qu'un gramme en moyenne.

Il résulte de ce qui précède qu'une étude des propriétés générale du sang, abstraction faite des territoires vasculaires ou des circonstances physiologiques, est possible et fructueuse. Cette étude a déjà été esquissée au début de cet exposé. Il convient de revenir ici sur un certain nombre de points, avant d'aborder l'examen des modifications locales que subit le sang sous diverses influences.

1. *Densité du sang* (1).

La densité du sang varie à l'état physiologique dans des limites assez étendues. Elle est la plus élevée au moment de la naissance et peut atteindre 1066, tandis que le sang de la mère ne pèse souvent que 1040. Elle tombe et se maintient entre 2 semaines et 2 ans, à 1040 pour le sexe masculin et à 1050 pour le sexe féminin. De 6 à 12 ans la densité monte à 1050,5 (garçons) et 1052 (filles) et plus tard le rapport se renverse, car entre 35 et 45 ans, la moyenne est chez l'homme de 1058,5 et chez la femme de 1051,5. Au moment de la puberté on constate pour les femmes un relèvement (1053 en moyenne), mais de 25 à 35 la moyenne retombe à 1051,5, abaissement déterminé évidemment par les grossesses qui se répartissent surtout sur cet âge de la vie. En effet, la moyenne pour les femmes non enceintes est de 1052,1, tandis qu'à âge égal elle est pour les femmes enceintes de 1049,9. De 35-45 ans le poids spécifique s'élève lentement jusqu'à l'âge de 65-75 ans (1054,5), puis survient une chute assez faible, plus marquée cependant pour le sexe masculin.

L'influence des repas se fait surtout sentir par l'effet des boissons, mais elle est très passagère. L'ingestion d'une grande quantité d'eau peut faire tomber la densité, par exemple, de 1060 à 1058. L'abstinence produit au contraire une augmentation momentanée. La forme générale de la courbe quotidienne montre que pendant le jour, et pour un exercice musculaire moyen, la densité s'abaisse pour se relever ensuite pendant le sommeil. Un exercice modéré dans un milieu

(1) Les méthodes cliniques pour la détermination de la densité du sang ont été, dans ces dernières années, l'objet de travaux nombreux. En partant d'un principe analogue à celui de la méthode de Roy (*Journ. of Physiol.*, t. V, p. 9; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 168, 1885), Lloyd E. Jones (*Journ. of Physiol.*, t. VIII, p. 1; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 83, 1888), et J. B. Haycraft (*Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 89, 1891), ont imaginé des procédés qui rendent rapide et commode la détermination de la densité du sang avec une seule goutte de ce liquide. Haycraft se sert de deux mélanges de chlorure de benzyle (D = 1,100) et toluène (D = 0,8706). Le premier, A, a une densité de 1,070 et le second, B, de 1,020. Dans un tube de verre on introduit 1^{cc} de A, plus une goutte de sang et on ajoute à l'aide d'une pipette divisée en 1/100e des quantités croissantes de B jusqu'à ce que le mélange ait la densité du sang, c'est-à-dire jusqu'à ce que la goutte de sang ne s'élève ou ne tombe plus dans le liquide. Le poids spécifique du sang peut être ensuite facilement calculé, ou déduit d'une table dressée à l'avance (voy. aussi Hammerschlag, *Zeitschr. f. klinische Med.*, t. XX, p. 444; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 128, 1892).

frais, abaisse la densité; mais s'il y a transpiration active, le poids spécifique peut s'élever considérablement (par exemple de 1058,5 à 1063) (1). Le bain froid augmente la densité du sang obtenu par incision de la peau.

L'observation montre que la densité du sang dépend surtout, en ce qui concerne les matières solides, de la richesse relative en hémoglobine (2). Ainsi on verra plus loin que la courbe des variations de l'hémoglobine aux divers âges de la vie coïncide très sensiblement avec celle des variations de la densité. Quant aux variations rapides, elles sont surtout déterminées par l'afflux ou le départ d'eau. En ce qui concerne ce dernier point, il faut se rappeler que la spoliation aqueuse du sang peut s'exercer non seulement par excrétion d'eau, mais encore par l'intermédiaire d'exsudats divers. Ainsi l'injection du sang dans la cavité péritonéale augmente la proportion de globules rouges du sang, comme l'ont démontré Bizzozezo et Golgi, Obalenski et d'autres observateurs; parallèlement on voit, d'après Hunter (3), la densité du sang s'élever notablement (par exemple de 1055 à 1067), mais cette augmentation est due en partie à l'exsudation d'un liquide séreux dans la cavité péritonéale. Ajoutons encore que la congestion locale produite par une ligature fait croître rapidement la densité du sang : Lloyd E. Jones a vu, à la suite d'une ligature posée à la base du doigt, la densité s'élever en 4 minutes de 1056,6 à 1061. C'est là un fait qu'il ne faut pas perdre de vue lorsqu'on fait des prises de sang en vue d'examens alcalimétriques ou spectrophotométriques, car il est évident que la variation de densité doit être accompagnée d'autres modifications.

Dans les affections telles que la chlorose, l'anémie, les affections tuberculeuses, les tumeurs malignes, on voit la densité décroître régulièrement à mesure que diminue la richesse en hémoglobine. Dans les cas de néphrite, au contraire, la densité est moindre que celle qui correspondrait au poids d'hémoglobine dosée. La fièvre fait diminuer la densité, mais celle-ci se relève sitôt que la température redevient normale (Hammerschlag, *loc. cit.*). Les évacuations alvines abondantes et répétées (choléra, purgations répétées) font hausser la densité du sang dans des proportions énormes.

2. *Alcalinité apparente et acidité réelle du sang.*

On a dit précédemment que le sang est un liquide alcalin, par quoi l'on exprime simplement ce fait que le sang bleuit le tournesol rouge. Bien que la chimie pure ait fait entrevoir depuis longtemps l'action que le degré d'alcalinité du sang peut exercer sur les réactions d'oxydation (Chevreul), et d'une manière générale sur l'ensemble des échanges nutritifs, ce n'est que dans ces dernières années, sous l'influence des doctrines médicales actuelles, toujours plus nettement humorales, que l'attention des médecins a été ramenée vers cette question (4). L'étude des cultures microbiennes avait d'ailleurs mis en lumière

(1) Ces résultats sont ceux de Lloyd E. Jones, *loc. cit.*

(2) Voy. Hammerschlag, *loc. cit.*

(3) Hunter, *Journ. of Physiol.*, t. XI, p. 115; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 89, 1890.

(4) Il convient de rappeler ici que durant la courte période humorale que la médecine a traversée entre 1835 et 1845, l'importance de cette question n'avait pas échappé aux médecins

l'influence considérable que la réaction du milieu peut exercer sur les cellules vivantes, et, d'autre part, quelques constatations d'un intérêt pratique immédiat — telles que la diminution de l'alcalinité et l'augmentation de l'acidité réelle du sang chez les diabétiques, surtout à la période du coma — avaient fait ressortir dès le début la portée considérable de cette étude.

On peut démontrer la réaction alcaline du sang par divers artifices, et notamment à l'aide de plaque de gypse bien neutres, imprégnées de teinture de tournesol, puis séchées. Si l'on dépose une goutte de sang sur la plaque-réactif, les globules restent à la surface, tandis que la partie liquide est absorbée par la plaque. En chassant alors les globules à l'aide d'un vigoureux jet d'eau, on met en évidence une tache nettement délimitée, bleue sur le fond rouge (Liebreich) (1). On peut aussi se servir d'un papier de tournesol glacé sur lequel on dépose la goutte de sang et que l'on essuie ensuite au bout de quelques secondes avec un linge imbibé d'eau (E. A. Schäfer) (2).

Cette alcalinité du sang est due à des éléments cristalloïdes, puisque la dialyse lui fait perdre cette réaction (W. Narcet), et l'on sait aujourd'hui que ces éléments sont des sels à réaction alcaline, et principalement des phosphates et des carbonates alcalins. Mais le sang, liquide alcalin au papier de tournesol, constitue en réalité un milieu acide. Il contient en effet un excès d'acide carbonique (3) et de là résulte d'abord, comme l'ont montré Sctschenow et surtout R. Maly (4), qu'en dépit de sa réaction alcaline, le sang peut contenir des sels à réaction acide. On peut en effet démontrer qu'en présence de l'acide carbonique en excès, le phosphate disodique PO^4Na^2H se transforme en phosphate monosodique PO^4NaH^2 et en bicarbonate sodique CO^3NaH. Mais dans le sang la réaction acide du phosphate PO^4NaH^2 est masquée par la réaction alcaline du bicarbonate et du phosphate bisodique.

Maly fait remarquer de plus que même ces sels à réaction alcaline PO^4Na^2H et CO^3NaH sont en réalité des *sels acides*, puisqu'ils contiennent encore des oxhydryles acides, par le moyen desquels ils peuvent jouer le rôle d'un acide Chacun de ces sels neutralise en effet un équivalent de soude, lorsqu'ils se transforment respectivement en phosphate trisodique et en carbonate bisodique. On peut d'ailleurs indirectement rendre cette fonction acide sensible au tournesol. Il suffit de traiter du phosphate disodique par un chlorure neutre pouvant

qui s'occupaient alors d'hématologie. Dans son *Essai d'hématologie pathologique*, après avoir discuté l'ancienne doctrine de Sylvius sur les âcretés acides et les âcretés alcalines, Andral ajoute : « Je ne sais si je m'abuse, mais il me semble qu'en méditant sur ces hypothèses des médecins chimistes du XVII[e] siècle, on a beau reconnaître le plus souvent leur futilité ; l'esprit cependant s'y arrête et y revient, comme s'il avait conscience qu'elles le placent à un point de vue d'où des vérités importantes vont lui apparaître (cité d'après R. Drouin, *Thèse*, Paris, 1892. — Voy. en outre Andral, *Essai d'hématologie pathologique*, Paris, 1843, et *Comptes rendus*, t. XXVI, p. 649).

(1) Liebreich, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 1898.

(2) Schafer, *Journ. of Physiol.*, t. III. — Voy. en outre Kühne, *Virchow's Arch.*, t. XXXIII, p. 95, 1865. — Mossler. *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 147, 1872. — Lassar, *Pflüger's Arch.*, t. IX, p. 44, 1874.

(3) Ce que démontre nettement l'étude gazométrique du sang.

(4) R. Maly, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 174; *Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 259, 1877.

donner par double décomposition un phosphate insoluble, par exemple par du chlorure de baryum. Si la liqueur primitive était colorée en bleu par le tournesol, on constate qu'après précipitation par le sel de baryum, le filtrat est devenu rouge. Si l'on considère maintenant que les oydations intra-organiques produisent constamment des acides libres, acides organiques intermédiaires (lactique, urique, glycuronique, etc.), acides phosphoriques et sulfurique, on arrive à cette conclusion que les combinaisons *neutres* et *acides* les plus variables peuvent se rencontrer dans le sang. Mais de la présence constante d'un excès d'acide carbonique, il résulte que le sang ne peut contenir de *composés alcalins qu'au sens empirique du mot;* des substances alcalines au point de vue chimique, c'est-à-dire basique, font défaut dans ce liquide. Le sang constitue donc bien un milieu acide. Ce fait peut d'ailleurs être établi directement. Il suffit de traiter du sang ou du sérum par un excès de soude titrée, d'ajouter ensuite du chlorure de baryum en excès de façon à précipiter les phosphates et carbonates *neutres* (au sens chimique du mot) qui se sont formés et à retirer dans le filtrat la soude demeurée libre. On constate ainsi qu'une partie de l'alcali a été neutralisée par le sérum, bien que celui-ci eût au tournesol une réaction alcaline.

C'est sur ces principes que repose l'étude quantitative de la réaction du sang. Cette étude comprend la détermination de *l'alcalinité apparente* (hémo-alcalimétrie) et de *l'acidité réelle* (hémo-acidimétrie) du sang, deux grandeurs qui le plus souvent varient en sens inverse. L'hémo-alcalimétrie paraît avoir été pratiquée pour la première fois d'une manière méthodique par Cahen (1), qui opérait sur le sérum sanguin (1850). Après lui Zuntz, Lépine et plus récemment Landois, von Jaksch, F. Krauss et R. Drouin (2) ont successivement perfectionné la technique de cette étude. Quant à l'hémo-acidimétrie, elle ne date guère que des recherches de Maly et a été pratiquée principalement par Fr. Krauss et par R. Drouin.

Les recherches hémo-alcalimétriques et hémo-acidimétriques ont porté sur le sang total ou, plus souvent, sur le sérum. L'étude du sang total présente des difficultés tenant à la diminution rapide de l'alcalinité du sang avant et pendant la coagulation. Ce fait, signalé d'abord par Zuntz a été vérifié par Winternitz,

(1) Cahen, *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1850, t. XV, p. 933, et 1851, t. XVI, p. 906.

(2) Le lecteur trouvera un historique complet de cette question dans l'excellent travail de R. Drouin (*Hémo-alcalimétrie et hémo-acidimétrie,* thèse, Paris, 1892), auquel nous empruntons en grande partie cet exposé. Ce travail, dans lequel Drouin a réuni, à côté de ses résultats personnels, près de 1.500 observations sur l'alcalinité du sang à l'état normal ou pathologique, constitue un exposé complet et méthodique de l'état de la science sur cette intéressante question. Le lecteur trouvera égaloment dans ce travail une bibliographie très complète. On ne citera done ici que quelques travaux particulièrement intéressants (voy. Lépine, *Soc. de Biol.* (6), t. V, p. 84. — Canard, *Thèse*, Paris, 1878. — Gossel, *Lyon médical*, 1881. — H. Meyer, *Arch. f. exp. Path.*, t. XIV, p. 313, 1881, et t. XVIII, p. 304, 1883. — De Renzi et Marotta, *Rivista clinica*, t. VII, p. 268, 1885. — Mya et Tassinari; *Arch. p. le Sc. med.*, t. IX, p. 379, 1886-87. — Von Jaksch., *Klin. Diagnost.*, Vienne, 1887, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1888, p. 350. — Erich Peiper, *Virchow's Arch.*, t. CXVI, p. 337, 1889. — Fr. Krauss, *Arch. exp. Path.*, t. XXVI, p. 186, 1889-90, et *Zeitsch. f. Heilkunde*, t. X, p. 106, 1890. — Klemperer et Krauss, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1890, p. 522, et *Méd. mod.*, 1890, p. 355. — Jaquet, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXX, p. 311, 1892. — Cohnstein, *Virchow's Arch.*, t. CXXX, 332, 1892).

von Jaksch, Drouin. Ainsi, dans une expérience de Zuntz, 100gr de sang de porc présentaient une alcalinité équivalente, à l'état frais, à 330mg, et après un repos de 2 minutes, à 170mg de carbonate de sodium. Mais une fois la coagulation terminée, l'alcalinité du sang ne varie plus jusqu'au moment de la putréfaction. C'est pour cette raison que Drouin a fait porter la plupart de ses dosages sur le sérum sanguin plutôt que sur le sang total.

Chez l'homme l'alcalinité du sang total correspond, pour 100cc de sang, à 218mg de soude (NaOH) suivant Landois, à 228mg suivant Canard et Lépine, à 182-218mg suivant Peiper, à 206mg suivant Drouin. L'acidité du sang total serait, d'après Krauss, représentée par 199mg de soude pour 100cc de sang. Le même auteur a trouvé pour l'alcalinité le chiffre de 226mg, d'où il conclut que chez l'homme sain le chiffre de l'acidité est inférieur, ou tout au plus égal à celui de l'alcalinité, et le renversement de ce rapport est à ses yeux un état anormal, auquel il convient d'accorder une importance beaucoup plus grande qu'aux variations mêmes de chacune de ces deux valeurs. Pour le sérum, Drouin a obtenu les résultats suivants chez l'homme :

Alcalinité de 1/2 centimètre cube de sérum. . .	0,335mg de NaOH.
— pour 1gr de résidu sec	7,696mg —
Acidité de 1/2 centimètre cube de sérum	0,306mg —
— pour 1gr de résidu sec.	7,060mg —

En poursuivant cette étude dans la série animale, Drouin est arrivé à des résultats intéressants, principalement en ce qui concerne l'alcalinité du sérum :

Alcalinité du sérum calculée pour 1gr de résidu sec (exprimée en milligrammes de NaOH.

Poissons.	Anguille.	Traces non dosables.
	Carpe.	—
Reptiles	Lézard ocellé.	4,430
	Couleuvre à collier.	5,121
Batracien	Grenouille	6,097
Mammifères	Chien.	6,281
	Homme.	7,696
	Cobaye	8,257
	Veau	8,596
	Cheval	8,845
	Rat.	10,477
	Mouton.	10,486
	Bœuf.	11,632
Oiseaux	Canard	12,391
	Corneille.	14,372
	Poulet	14,509
Reptile chélonien . .	Tortue grecque.	13,340

On voit que les différents vertébrés, énumérés d'après l'ordre de l'alcalinité croissante de leur sérum sanguin, se trouvent groupés en classes suivant leurs affinités zoologiques, et que l'ordre dans lequel ces classes se succèdent est précisément celui *dans lequel augmente chez ces animaux l'activité respiratoire,* comme si l'alcalinité du milieu — ainsi que les réactions ordinaires de la chimie

nous en fournissent de nombreux exemples (Chevreul) — favorisait ici l'intensité des oxydations organiques (1).

Les *variations physiologiques* de l'alcalinité et de l'acidité du sang présentent des amplitudes assez considérables. Le sang veineux total possède une alcalinité moindre que celle du sang artériel (221^{mg} contre 273 pour 100^{cc} de sang, dans un cas, chez le lapin). L'acidité réelle du sérum des veines est plus forte que l'acidité réelle du sérum des artères. L'alcalinité du sang est plus faible chez les enfants et chez les vieillards que chez les adultes, plus faible aussi, à l'âge adulte, chez la femme que chez l'homme.

Sous l'influence du *jeûne prolongé*, l'acidité réelle du sérum augmente notablement et son alcalinité peut diminuer de près de la moitié.

Les *phénomènes de la digestion* ont une action très marquée sur la réaction du sang, et ce qui a été dit dans une autre partie de cet ouvrage, à propos de la formation du suc gastrique, permet de prévoir le sens dans lequel s'exerce cette action. On sait qu'au moment où la production du suc gastrique atteint son maximum, le rein sécrète une urine faiblement acide, ou neutre, ou même alcaline, par la raison qu'à ce moment les glandes de l'estomac font subir au sang, en ce qui concerne les principes acides, une spoliation si considérable que ce liquide n'est plus en état de faire en même temps, du côté du rein, les frais d'une sécrétion acide. Plus tard l'acidité urinaire se relève nettement, par suite de la résorption des sucs acides de l'estomac et de la sécrétion du suc pancréatique alcalin. Ajoutons que l'alcalinité de la bile augmente aussi à ce moment. Or, l'étude de l'alcalinité du sang confirme entièrement cette explication puisqu'elle montre qu'après le repas l'alcalinité du sang total augmente considérablement.

Lorsque le *système musculaire* devient le siège de contractions assez intenses, la quantité d'acide lactique qu'il déverse dans la circulation peut être suffisante pour diminuer considérablement la réaction alcaline du sang total et celle du sérum, tandis que l'acidité réelle du sérum est augmentée (2). Pendent la *grossesse*, la réaction alcaline du sang est normale, mais après l'accouchement on la trouve affaiblie.

Dans les *états pathologiques* le titre hémo-alcalimétrique et le titre hémo-acidimétrique subissent de nombreuses variations. L'alcalinité du sang est diminuée et l'acidité réelle augmentée par les *processus fébriles*, quelle que soit

(1) La tortue fait exception à cette loi; Drouin trouve l'explication de ce phénomène dans la présence de l'énorme carapace osseuse qui entoure l'animal, et dont l'entretien exige vraisemblablement la mise en circulation de nombreux matériaux calcaires. Une autre exception dont la raison est moins facile à saisir est présentée par le lapin (2,571 à 3,601^{mg} de NaOH pour 1^{gr} de résidu sec). Au surplus Drouin dit avec raison que cette règle, si elle se confirme, ne pourra jamais être entendue que d'une manière assez générale, certaines particularités biologiques pouvant influer sur l'alcalinité du sérum d'un animal assez profondément pour l'éloigner beaucoup, à ce point de vue, des animaux de la même classe.

(2) D'après Cohnstein, cette diminution de l'alcalinité peut être portée beaucoup plus loin chez les herbivores que chez les carnivores. Chez ces derniers, lorsqu'un certain minimum d'alcalinité est atteint, il semble qu'il s'établit un mécanisme compensateur dû sans doute à la production d'un surcroît d'ammoniaque (voy. au liv. II, p. 157. — Cohnstein, *Virchow's Arch.*, t. CXXX, p. 332, 1892).

d'ailleurs la nature de la maladie; c'est ce qu'on observe pour les *fièvres éruptives*, l'*érysipèle*, la *typhlite*, le *rhumatisme articulaire aigu*, la *pleurésie*, la *tuberculose* avec fièvre, les *fièvres palustres*, etc. L'alcalinité du sang est diminuée aussi dans les cas de *leucémie*, et dans toutes les *anémies*. Dans la *chlorose* l'alcalinité, d'abord augmentée, tombe plus tard au-dessous de la normale. On reviendra plus loin sur ces faits dont l'intérêt clinique est considérable. Dans tous les *états cachectiques* (maladie d'Addison, cachexie palustre, tuberculose, syphilis, néoplasies) le titre hémo-alcalimétrique est abaissé. Il l'est également dans un certain nombre de *maladies virulentes* (diphtérie, charbon, choléra), dans le *scorbut*, le *diabète*, le *rhumatisme articulaire chronique*, l'*hystérie*. Les *lésions* localisées du *système nerveux* n'exercent pas en général une action sensible sur la réaction du sang. On en peut dire autant des *lésions de la peau*, sauf dans le cas où ces accidents sont liés à un état arthritique qui est accompagné, comme on l'a vu plus haut, de dyscrasie du sang. Au contraire certaines *lésions osseuses* (hypertrophies, mal vertébral) sont vraisemblablement liées à la présence d'un excès d'éléments basiques dans la circulation.

Les maladies de l'*appareil respiratoire* et de l'*appareil circulatoire* ne donnent lieu, en général, à aucune variation du titre hémo-alcalimétrique. Les relations que nous avons indiquées plus haut entre la réaction du sang et celle de l'urine, et la sécrétion des sucs digestifs font prévoir de quelle manière les *maladies de l'appareil digestif* peuvent réagir sur la réaction du sang. Ainsi le titre hémo-alcalimétrique s'élève lorsque le contenu acide de l'estomac est éliminé par des vomissements ou des lavages, ce qui confirme d'ailleurs l'étude de la sécrétion urinaire. Quincke a signalé chez une femme atteinte de dilatation de l'estomac, avec vomissements de près de 3.000^{cc} de liquides acides dans les 24 heures, la sécrétion d'une urine constamment alcaline, malgré une alimentation exclusivement azotée. Lorsque les *lésions du rein* viennent entraver le fonctionnement de l'appareil urinaire, les produits acides de la désassimilation s'accumulent dans le sang. Ainsi l'abaissement du tube hémo-alcalimétrique est manifeste dès qu'apparaissent les accidents de l'urémie. Les *lésions du foie* produisent souvent le même effet; on sait d'ailleurs, par les travaux de von Jaksch, que dans les maladies graves du foie, qui provoquent une destruction plus ou moins étendue du parenchyme hépatique, on observe souvent l'excrétion de quantités notables d'acides gras par les urines (*lipacidurie*); ajoutons que c'est également dans les cas d'atrophie aiguë du foie que la présence de l'acide lactique dans les urines a été constatée.

On possède également des données assez nombreuses sur les variations de l'alcalinité du sang dans les *intoxications*. Les plus intéressantes ont trait à l'intoxication lente par les *acides dilués*, qui est dans une assez large mesure comparable à l'auto-intoxication acide que subit l'organisme dans certaines affections (diabète, urémie, etc.). Cette étude, entreprise dès 1849 par Bence-Jones et continuée par Miquel, Wilde, Gaethgens, Lassar, Walter, Krauss (1) et d'autres

(1) Bence-Jones, cité par Drouin, *Thèse*, Paris, 1892, p. 187. — Miquel, *Arch. f. Heilkunde*, 1851, p. 479. — Wilde, *Dissert.*, Dorpat, 1855. — Gaethgens, *Med. Centralbl.*, 1872, p. 833. — Lassar, *Pflüger's Arch.*, t. IX, p. 44, 1874. — Walter, *Arch. f. exp. Path.*, t. VII, p. 149, 1877. — Krauss, *ibid.*, t. XXVI, p. 207, 1889.

observateurs, a montré que les acides dilués s'éliminent par les urines en neutralisant une partie des éléments alcalins de l'urine. Corrélativement on voit l'alcalinité du sang diminuer. L'organisme résiste pendant quelque temps en activant la production d'ammoniaque (1), mais ce mécanisme compensateur a des limites, et à ce moment l'alcalinité du sang baisse fortement en même temps que son acidité réelle augmente. Plus tard les centres respiratoires et circulatoires sont atteints et l'on voit apparaître les accidents graves d'abord signalés par Walter, la dyspnée, l'abaissement de la pression sanguine et l'état comateux. La mort arrive avant que la totalité des alcalis du sang aient été neutralisés. L'injection intraveineuse d'une dissolution de carbonate de sodium, lorsqu'elle est faite à temps, relève la pression sanguine et dissipe le coma.

Les *alcalins* à doses suffisantes augmentent le titre hémo-alcalimétrique du sang. A doses excessives on sait qu'ils déterminent de l'anémie (2), de la faiblesse du pouls, une diminution du chiffre de l'urée, de la paresse corporelle et intellectuelle. Drouin fait remarquer qu'il y a lieu de distinguer l'influence directe de l'alcalinité du sang sur les mutations de matière d'avec l'influence indirecte que les alcalins peuvent exercer sur la nutrition grâce à leur action sur la digestion gastrique. Sous ce rapport il y aurait avantage sans doute à comparer l'action des alcalins proprement dits, tels que le carbonate et le bicarbonate de sodium avec celle des sels à acides végétaux (malates, citrates, tartrates alcalins) qui fournissent par leur oxydation des carbonates alcalins, ainsi qu'en témoigne la réaction alcaline qu'ils communiquent promptement à l'urine.

On constate encore des variations, et en particulier un abaissement du titre hémo-alcalimétrique du sang au cours d'un grand nombre d'*intoxication* par des substances qui ne jouissent pas par elles-mêmes de propriétés acides (3). Cet abaissement se produit dans l'empoisonnement lent par le fer et le manganèse, à la suite de l'intoxication par l'arsenic, l'iode, le mercure, le nitrite de soude, l'oxalate de soude, la toluylène-diamine, l'hydrogène arsénié, le pyrogallol, l'acide cholique, etc. Parallèlement on constate un appauvrissement du sang en acide carbonique qui s'explique par la diminution de l'alcalinité. Hans Meyer attribue cette diminution à l'apparition de certains acides anormaux qui d'ordinaire sont détruits dans l'organisme, et de fait le sang des chiens empoisonnés par l'arsenic contient des quantités exceptionnelles d'acide lactique. Mais Krauss considère cette explication comme insuffisante, et il attribue la diminution de l'alcalinité du sang à des produits acides provenant de la destruction des globules sous l'influence de ces toxiques (hydrogène arsénié, pyrogallol, acide cholique, etc.). Parmi ces produits Krauss signale particulièrement l'acide phosphoglycérique, provenant du dédoublement de la lécithine.

L'action des *agents thérapeutiques* chez l'homme malade est beaucoup moins

(1) Voy. dans la 1[re] partie de cet ouvrage, au liv. II, p. 157 et plus loin dans le chapitre relatif aux maladies du sang, p. 232 et 233.

(2) Drouin rappelle, à ce propos, qu'au début de la chlorose le sang possède une alcalinité exagérée qui semble favoriser la destruction des globules et l'anémie consécutive. (Drouin, *loc. cit.*, p. 191).

(3) Voy. Kobert, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVI, p. 361, 1883. — Feitelberg, *Dissert.*, Dorpat, 1883. — Meyer, *Arch. f. exp. Path.*, t. XIV, p. 313, 1881 et t. XVII, p. 304, 1883. — Krauss, *ibid.*, t. XXVI, p. 186, 1889-90.

bien connue. D'après Klemperer, l'alcalinité du sang demeure abaissée chez les typhiques auxquels on administre de l'antipyrine ou de l'antifébrine à des doses suffisantes pour ramener la température au chiffre normal. L'alcalinité du sang est diminuée par la narcose chloroformique, par l'iodoforme, par la saignée; elle est augmentée au contraire par les purgatifs salins à hautes doses.

On voit que l'étude quantitative de la réaction du milieu intérieur a déjà fourni un ensemble de résultats des plus intéressants, bien que cette étude ne soit encore qu'à ses débuts. Elle montre que la dyscrasie acide du sang est un phénomène bien plus fréquent que l'état de discrasie alcaline : les indications de la médication alcaline apparaissent donc immédiatement comme bien plus nombreuses que celles de la médication acide. Quant aux effets de ces médications par la nutrition générale, ils sont encore très incomplètement établis.

3. *Richesse en hémoglobine et en globules.*

La richesse du sang en hémoglobine (1) est une grandeur dont l'importance physiologique considérable a été comprise de bonne heure, puisqu'elle mesure directement la valeur du sang au point de vue de sa capacité respiratoire. Aussi possédons-nous sur ce point des données très nombreuses, auxquelles s'ajoutent encore les résultats des anciens dosages de fer dans le sang, faits par Pelouze, Becquerel et Rodier, Denis, Lehmann... et que Preyer (2) a réunis et transformés par le calcul en quantités d'hémoglobine. Tous ces résultats ne sont pas comparables entre eux (3) à cause de la valeur fort variable des procédés employés et de la diversité des principes sur lesquels reposent ces procédés. Néanmoins ils sont en général concordant quant au sens des variations qu'ils ont révélées.

D'après les dosages de fer cités plus haut — et principalement d'après ceux de Becquerel et Rodier — la richesse du sang en hémoglobine peut être évaluée pour l'homme à 12^{gr},09-15^{gr},07 et pour la femme à 11^{gr},57-13^{gr},69 pour 100^{gr} de sang. La moyenne générale calculée par Preyer (4) pour toutes les déterminations antérieures à son travail est pour l'homme de 13^{gr},58 et pour la femme de 12^{gr},63 pour 100^{gr} de sang. Ces chiffres concordent bien avec ceux qui ont été obtenus plus tard par la méthode spectrophotométrique. Ainsi J. Otto, qui a transformé par le calcul, en grandeurs absolues, les résultats relatifs obtenus par Wiskemann et par Leichtenstern (5), est arrivé comme moyenne de 61 déter-

(1) Il serait plus exact de dire « en oxyhémoglobine », puisque c'est toujours le sang complètement saturé d'oxygène qui est soumis à l'analyse.

(2) Preyer, *Die Blutkrystalle*, Iéna, 1871. — Il suffit de multiplier le poids de fer par le facteur 238, en admettant pour l'hémoglobine une richesse en fer de 0,42 p. 100. (Voy. p. 39.)

(3) Voy. Lambling, *Thèse*, Nancy, 1882, p. 153.

(4) Preyer, *Die Blutkrystalle*, Iéna, 1871.

(5) Wiskemann, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XII, p. 434, 1876. — Leichstenstern, *Ueber den Hämoglobulingehalt der Bluter*, etc., Leipzig, 1878. Ces deux savants s'étaient contentés de déterminer le coefficient d'extinction du sang dilué, c'est-à-dire sa richesse relative en matière colorante. En fixant, à l'aide du même appareil, la valeur du rapport d'absorption A, pour la même région spectrale, J. Otto a pu transformer ces richesses relatives en richesses absolues. (Voy. dans l'Encyclopédie, *Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*, par Garnier et Schlagdenhauffen, p. 22 et p. 168).

minations chez l'homme au chiffre de 14gr,16, et comme moyenne de 50 déterminations chez la femme à 13gr,10 d'hémoglobine pour 100cc de sang (1). J. Otto (2) a trouvé lui-même chez 25 hommes bien portants, de 19 à 35 ans, de 13gr,56 à 15gr,30 (moyenne 14gr,57), et chez 25 femmes bien portantes, prises aux mêmes âges, de 11gr,58 à 14gr,46 (moyenne 13gr,26) d'hémoglobine pour 100cc de sang, ou bien, pour 100gr de sang, 13gr,77 en moyenne chez l'homme et 12gr,59 chez la femme. La concordance avec les chiffres moyens calculés par Preyer est donc très satisfaisante.

Chez les mammifères la teneur en hémoglobine paraît se rapprocher beaucoup de celle que l'on observe chez l'homme. Chez le chien les déterminations très soignées de J. Otto ont donné pour les individus mâles de 12gr,27 à 15gr,98, et chez les femelles de 12gr,06 à 14gr,98 d'hémoglobine pour 100cc. Ces chiffres concordent bien avec ceux que donne Hoppe-Seyler pour les quantités d'hémoglobine (de 12gr,0 à 14gr,5 pour 100cc) et avec les numérations de Worm-Müller, tandis que les chiffres donnés par Preyer (3) et par Subbotin (4) sont notablement plus faibles. Dans le sang de bœuf, Pelouze a trouvé, par dosage du fer, de 11,43 à 13,02 p. 100 d'hémoglobine, Preyer en a trouve 13gr,65 (dans 100cc) et Lambling (5) 12gr,39 (moyenne de 10 déterminations) pour 100cc de sang défibriné. Le sang de mouton a donné 11gr,20 de matière colorante pour 100cc d'après Preyen (dosage colorimétrique) et 11gr,20 pour 100gr d'après Pelouze (dosage par le fer). Pour le sang de cheval les résultats moyens ont été 11,62 p. 100 d'après Nasse, et 11,67 p. 100 d'après Simon. Le sang de porc paraît être plus riche (14gr,36 dans 100cc d'après Preyer, et de 12gr,05 à 14gr,17 p. 100 d'après Pelouze).

Quant au sang de lapin nous possédons, outre les déterminations déjà anciennes de Subbotin (qui indique de 7,0 à 9,5 p. 100 de matière colorante), les résultats très précis de J. Otto qui, à l'aide du spectrophotomètre de Hüfner, a trouvé chez le mâle de 9gr,43 à 10gr,76, et chez la femelle, de 7gr,89 à 9gr,41 d'hémoglobine pour 100cc de sang. Enfin Preyer signale pour le rat 8gr,85 de matière colorante pour 100cc.

Le sang des autres vertébrés est moins bien connu. Le sang d'oie contient, d'après Pelouze de 8,26 à 8,76 p. 100, d'après Nasse de 13,53 p. 100, d'après Hoppe-Seyler 8,90 p. 100 d'hémoglobine; celui du canard de 8,10 à 8,20 p. 100 d'après Pelouze, 9,1 (pour 100cc) d'après Preyer; celui du pigeon de 7,31 à 12,56 p. 100 d'après Subbotin. Pour les animaux à sang froid, les déterminations sont encore plus incomplètes. Jolyet (6) a trouvé la capacité de saturation du sang vis-à-vis de l'oxygène (à 0° et 760mm) égale pour la tortue à 15cc,2, pour la couleuvre à 12cc,5, pour la grenouille à 11cc,6, pour l'anguille à 9cc,0 d'oxygène p. 100, tandis qu'elle est de 11,2 p. 100 pour le poulet et de 14 à 20 p. 100 pour le canard. Ajoutons

(1) Ce sont là les résultats de Leichtenstein ; ceux de Wiskemann sont un peu plus faibles, mais cet écart s'explique par les causes d'erreur signalées par l'auteur lui-même.

(2) J. Otto, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 12 ; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 144, 1885.

(3) Preyer, *loc. cit.*

(4) Subbotin, *Zeitschr. f. Biol.*, t. VII, p. 185 ; *Maly's Jahresb.*, t. I, p. 73, 1871.

(5) Lambling, *Thèse*, Nancy, 1882, p. 63.

(6) Jolyet, *Gazette médicale*, 1874, n° 20.

que Korniloff a déterminé, au spectrophotomètre, les coefficients d'extinction (c'est-à-dire les richesses relatives en hémoglobine) du sang d'un certain nombre de poissons, d'amphibies, de reptiles, d'oiseaux et de mammifères. Mais ces déterminations n'ont qu'une valeur approximative, car il est possible que l'hémoglobine présente chez ces diverses classes un pouvoir absorbant variable. Ce qui semble du moins l'indiquer, c'est la variation du quotient des rapports d'absorption au fur et à mesure que l'on descend dans la série animale (1).

A l'état normal, la richesse en hémoglobine marche de pair avec la densité du sang et le nombre des globules. En ce qui concerne la densité, cette concordance serait, d'après Hammerschlag, si régulière que l'on pourrait même, dans certains états pathologiques (chlorose, anémie, tuberculose, tumeurs malignes), déduire approximativement de la densité la richesse en hémoglobine (2). D'autre part, Welker (3), Worm-Müller (4), Malassez (5), Otto (6), Hayem (7) ont constaté qu'à l'état normal il y a parallélisme entre le nombre des globules et la richesse en hémoglobine, ou, en d'autres termes, que le quotient de la richesse en hémoglobine par le nombre de globules est sensiblement constant. Ce quotient représente la richesse du globule normal en hémoglobine : on peut l'exprimer, comme l'a fait Malassez, en millionièmes de millionième de gramme ($\mu\mu^{gr}$). Les déterminations les plus soignées sur ce point sont de J. Otto, qui a obtenu dans cinquante observations, portant sur vingt-cinq hommes et vingt-cinq femmes, les résultats extrêmes que voici :

1° Hommes :

		Maximum.	Minimum.	Moyennes.
Hémoglobine pour 100^{cc} de sang (en grammes)	H =	15,30	13,56	14,57
Nombres des globules par millimètre cube (en millions)	N =	5,3528	4,7552	4,9987
Richesse du globule en hémoglobine (en $\mu\mu$ grammes)	R =	—	—	29,14

2° Femmes :

	Maximum.	Minimum.	Moyennes.
H =	14,46	11,58	13,27
N =	4,9966	3,7573	4,5847
R =	—	—	28,90

Il est à remarquer qu'entre les maxima et les minima cités dans ces tableaux, et qui ne laissent entre eux qu'une marge assez faible, il s'intercale respective-

(1) Voy. Lambling, *Rev. biol. du Nord de la France*, février 1889.
(2) Voy. la table dressée par Hammerschlag (*Centralblatt. f. Klin, Med.*, 1891, n° 44; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 129, 1892).
(3) Welker, *Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkunde*, t. XLIV, p. 11, 1854.
(4) Worm-Müller, *Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 102, 1877.
(5) Malassez, *Arch. de physiol.* (2), t. IV, p. 1 et p. 634.
(6) Otto, *loc. cit.*
(7) Hayem, *Le Sang*, Paris, 1889, p. 45.

ment 23 résultats intermédiaires dont les variations se font dans le même sens, sans à-coup et très régulièrement. Avec une méthode de dosage de l'hémoglobine beaucoup moins précise, Malassez est arrivé au même chiffre de 29 $\mu\mu^{gr}$ environ. Chez le chien, Otto a observé le même parallélisme; ici, les limites ont été pour l'hémoglobine de 15^{gr},98 à 12^{gr},27 (moyenne : 14^{gr},16 pour 12 observations) chez le mâle, de 14,98 à 12^{gr},06 (moyenne : 13^{gr},76 pour 7 observations) chez la femelle, et pour la richesse globulaire, chez le mâle, de 8,9772 à 4,1199 (moyenne: 6,1154) et la femelle de 7,1442 à 4,0393 (moyenne: 7,995) millions de globules. Mais le quotiont R est sensiblement moins élevé (23,17 pour le mâle et 23,72 pour la femelle). Enfin chez le lapin, on peut déduire des chiffres donnés par Otto une valeur de R égale à 21,29 pour le mâle, et 24,34 pour la femelle. La richesse du globule en hémoglobine est donc sensiblement constante pour une même espèce animale (1), ou se meut entre des limites assez rapprochées. Elle varie, au contraire, sensiblement d'une espèce à l'autre.

Voici, à ce sujet, quelques-uns des résultats de Malassez (2) :

	Nombre des globules par millimètre cube du sang.	Poids d'hémoglobine contenu dans un millimètre cube (en milligr.)	Poids moyen d'hémoglobine contenu dans un globule (en μμ. gr.).
Canard	2.300.000	0,130	56,52
Poule	2.540.000	0,123	48,36
Auguilla muræna	1.626.000	0,091	55,98
Perca fluvialilis	950.000	0,033	34,73
Testudo mauritanica	660.000	0,106	160,60
Rana fusca	371 000	0,080	216,54
Proteus anguineus	45.000	0,048	1066,60

Cette connaissance de la valeur individuelle du globule est très importante

(1) C'est cette fixité du pouvoir colorant du *globule sanguin normal* de l'homme que Hayem a mis à profit pour la graduation de son chromomètre à échelle peinte. Je ne nie pas l'utilité de cet appareil en ce qui concerne des recherches cliniques *comparatives*, mais en valeur *absolue*, les résultats qu'il fournit — à ne considérer ici que le point de départ de la graduation — restent sujets à caution, car la constance du quotient R, très remarquable au point de vue physiologique, n'est pas assez grande pour qu'on puisse prendre le globule normal comme étalon coloré fixe dans la graduation d'un appareil de recherches. Ainsi on peut calculer avec les résultats de Otto que dans une série d'expériences avec un lot de chiens, ce quotient a été en moyenne, pour le sang artériel, de 23,51 chez le mâle et de 25,67 chez la femelle; pour le sang veineux, de 21,33 chez le mâle et de 23,38 chez la femelle; enfin, pour le sang des capillaires, de 22,78 chez le mâle et de 23,88 chez la femelle.

(2) Malassez, *loc. cit.* — Le lecteur trouvera aussi dans l'ouvrage de Hayem (*Le Sang*, Paris, 1889, p. 169) un grand nombre de déterminations du même genre, dans lesquelles l'auteur a compté d'une part le nombre N des globules par millimètre cube et déterminé d'autre part le pouvoir colorant R du sang, exprimé en globules sains (de l'homme). Le quotient $\frac{N}{R} = G$ représente « la valeur individuelle » d'un globule. Cette grandeur a, sous une autre forme, la même signification que le quotient de Malassez. S. Laache, dans ses études sur l'anémie, considère également « la valeur relative » de chaque globule, grandeur qui exprime, comme chez Hayem, le pouvoir colorant du globule considéré, celui du globule normal étant posé égal à 1. (Laache, *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 139, 1883.)

dans l'étude des variations physiologiques et surtout pathologiques de la composition du globule. On verra plus loin que, notamment dans l'étude de l'anémie, elle est particulièrement importante. Elle serait utilement complétée par la considération de la quantité totale d'hémoglobine dont dispose l'organisme. Welker et Subbotin (1) admettent que pour chaque espèce animale, il existe un rapport constant entre le poids du corps et la quantité totale d'hémoglobine contenue dans le sang. A un kilogramme de poids vif correspondent :

Chez le lapin	3gr,47	d'hémoglobine	(Subbotin).
Chez le chien	7 ,64	—	(Subbotin).
Chez l'homme	8 ,5	—	(Malassez).

Les variations de l'hémoglobine avec l'âge, l'alimentation, etc., seront étudiées plus loin, comme aussi les variations pathologiques.

4. *Les matières minérales du sang total.*

Les difficultés que présentent l'étude analytique des matières minérales du sang ont déjà été mentionnées à propos des sels du sérum. La comparaison des résultats obtenus par les divers observateurs n'est donc possible qu'avec certaines réserves et les conclusions physiologiques que l'on peut tirer de ces analyses sont encore très incertaines. Un grand nombre d'analyses de cendres ont été faites par Verdeil sur le sang de l'homme, du veau, du porc, du chien et du bœuf. D'autres nous viennent de C. Schmidt, de Hoppe-Seyler et de son élève, Jarisch (ces dernières, d'après la méthode perfectionnée de Hoppe-Seyler) (2).

Voici d'abord un tableau réuni par Hoppe-Seyler (3) et qui donne, dans la première colonne, une analyse de Jahrisch (moyenne de trois analyses) ; dans la deuxième, une analyse du même auteur (moyenne de quatre analyses) ; la troisième et la sixième sont de Verdeil ; la quatrième, de Henneberg (citée d'après Jahrisch), et la cinquième, de Weber. Le lecteur trouvera dans l'ouvrage de Gorup-Besanez (4) l'indication d'un certain nombre d'autres résultats.

(1) Hoppe-Seyler, *Traité d'analyse appliqué à la physiologie*, trad. par Schlagdenhauffen, Paris, 1873.

(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 452.

(3) Jahrisch, *Med. Jahrb.*, 1877, fasc. 1.

(4) Gorup-Besanez, *Traité de chimie physiol.*, trad. par Schlagdenhauffen, Paris, 1880, p. 506.

	I CHIEN	II HOMME	III HOMME	IV HOMME	V BOEUF	VI MOUTON	VII POULE
Potasse	3,96	26,55	12,71	11,39	7,00	6,61	18,41
Soude	43,40	24,11	34,90	36,24	56,65	41,92	30,00
Chaux	1,29	0,90	1,68	1,88	0,73	1,10	1,08
Magnésie	0,68	0,53	0,99	1,28	0,24	0,56	0,22
Oxyde de fer	8,64	8,16	8,07	8,80	7,03	8,93	3,89
Chlore	32,47	30,74	37,63	34,23	28,30	32,67	24,10
Acide sulfurique (SO^3)	4,13	7,11	1,70	1,66	1,16	1,78	1,19
Acide phosphorique (P^2O^5)	12,74	8,82	9,37	11,26	4,17	5,10	26,62
Acide carbonique	—	—	1,43	0,96	—	6,72	—
Silice	—	—	—	—	1,11	—	—
Poids d'oxygène à retrancher à cause du chlore	7,31	6,92	8,48	16,70	6,39	7,37	5,44
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,02	100,07

Citons encore deux analyses de Schmidt afin de donner une idée des quantités absolues de sels minéraux contenues dans le sang. Ces analyses sont relatives : la première, au sang d'un homme de vingt-cinq ans, blessé depuis peu, et la seconde, au sang d'une femme. Mille parties de sang renferment :

	I	II
Potassium	1,739	1,612
Sodium	1,902	2,564
Chlore	2,620	2,845
Acide sulfurique	0,094	0,089
Acide phosphorique	0,766	0,506
Phosphate de chaux	0,193	—
Phosphate de magnésie	0,137	} 0,418
Quantité d'oxygène à ajouter	0,424	

A ces éléments il faut ajouter une trace de lithium découverte, à l'aide du spectroscope, par Folwarzny et du fluor, caractérisée par Wilson. Millon a, de plus, trouvé dans le sang un peu de plomb, de cuivre et de manganèse (1).

Le rôle des matières minérales dans le sang n'est encore que très incomplètement connu. Il est à coup sûr beaucoup plus important qu'on ne l'avait cru jadis. Ce qui en témoigne, c'est la remarquable constance de composition que présente le sang en ce qui concerne la plupart de ces principes. Ce fait est surtout frappant pour le chlorure de sodium, dont la proportion dans le sang reste sensiblement constante malgré des variations alimentaires très étendues. Un excès de chlorure de sodium introduit dans le sang par le tube digestif est très rapidement éliminé par les urines. Inversement, la privation de sel marin est aussitôt suivie d'une diminution énorme de la quantité de chlorures excrétés par les urines. La teneur du sang fléchit aussi au début, mais elle se relève au bout de quelques

(1) Travaux cités par Gorup-Besanez, *loc. cit.*, p. 509.

jours et peut même atteindre son taux primitif, les autres liquides et tissus de l'organisme s'appauvrissant visiblement en sel marin au profit du sang. Ainsi dans une expérience de Schenk (1), le sang d'un chien contenait 0,297 p. 100 de chlore, et après huit jours d'une alimentation presque exempte de chlore (viande épuisée par de l'eau bouillante), 0,142 p. 100; mais en dix-neuf jours de la même alimentation, la teneur en chlore était remontée à 0,283 p. 100. Lorsque ensuite on donne à ces animaux, mis ainsi en état d'inanition chlorée, une alimentation riche en sel, l'excrétion de chlore par les urines ne remonte qu'au bout de quelques jours, c'est-à-dire lorsque l'organisme a réparé la majeure partie de ses pertes. Dans les affections fébriles, où l'on voit l'excrétion du chlore par les urines diminuer considérablement et même s'arrêter entièrement, le sang continue à présenter, au point de vue du sel marin, la même constance de composition. Chez un pneumonique, Schenk a trouvé 0,314 p. 100 de chlore dans le sang d'une saignée faite au moment où l'excrétion par les urines était tombée à 0gr,135 dans les 24 heures; et 0,384 p. 100 dans le sang d'une saignée faite au moment de la convalescence et à une époque où l'urine des 24 heures renfermait 8gr,462 de chlore (2).

Ces phénomènes montrent évidemment que le sel marin — et sans doute aussi les autres matières minérales — jouent un rôle essentiel dans la constitution du sang, mais la nature de ce rôle est difficile à préciser. On a déjà indiqué plus haut, d'après les travaux de Hamburger (voy p. 16), l'influence exercée par les sels sur les échanges qui peuvent s'établir entre les globules et le liquide qui les baigne. On sait, au surplus, que l'eau distillée est un véritable toxique pour la cellule vivante. Les poissons meurent rapidement dans un tel milieu (3); les mouvements des cils vibratils s'y arrêtent, les globules blancs et rouges s'y décomposent. En présence des sels du sang, ces accidents disparaissent au contraire, ou sont atténués. On doit à Sidney Ringer un grand nombre d'essais établissant l'action des sels du sang sur les cils vibratils, sur les muscles striés, et principalement sur le cœur, pour lequel les sels du sang constitueraient un véritable aliment. Kronecker et ses élèves soutiennent, en effet, que le cœur (de la grenouille) ne se nourrit pas au dépens de ses propres substances, mais au dépens de matériaux qui lui sont fournis par le courant sanguin. Or, parmi ces substances les matières minérales, et principalement la chaux, jouent un rôle capital, et Mcrunowicz, S. Ringer ont démontré que les dissolutions de sels du sang constituent d'excellents liquides pour entretenir, par circulation artifi-

(1) Schenk, *Anat.-physiol. Untersuch.*, Vienne, 1872, p. 19; cité par Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 436.

(2) On a montré, dans une autre partie de cet ouvrage, comment l'organisme résiste à la spoliation de sel marin qui est la conséquence d'une alimentation trop riche en sels de potasse. (T. I, livre II : *Les aliments*.)

(3) La mort arrive en moyenne au bout de 4 heures et demie (pour *Leuciscus phoxinus*). Par addition de 10 à 60cc d'une solution de sel marin (à 0,75 p. 100) à 1lit d'eau, on obtient une survie de 11 à 30 heures. Le chlorure de calcium, surtout lorsqu'il est associé au bicarbonate de sodium, a, dans le même sens, une action encore plus manifeste. Un excès des mêmes sels produit rapidement des effets mortels. En introduisant des œufs de grenouille dans diverses solutions salées, on peut même produire des monstruosités. (Sidney Ringer, *Journ. of. physiol.*, t. V, p. 98; *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 360, 1884.)

cielle, les contractions cardiaques (1). On constate, à la vérité, que du sang soumis à la dialyse continue néanmoins à entretenir ces mêmes contractions, mais la courbe de la contraction a une forme anormale et se rapproche de celle que l'on obtient avec des dissolutions calciques faibles, et, d'autre part, l'analyse montre précisément que la dialyse n'élimine que très incomplètement les sels de calcium du sang. C'est là d'ailleurs un fait général, et la ténacité avec laquelle les matières minérales adhèrent aux substances albuminoïdes du sang semble indiquer que les matières organiques colloïdes contractent probablement avec les sels du sang de véritables combinaisons.

5. *Quantité du sang.*

Les méthodes les plus anciennes, employées pour la détermination de la masse totale du sang sont de Valentin (1838) et d'Ed. Weber (1850); mais elles n'offrent plus qu'un intérêt historique. Le procédé le plus généralement recommandé est celui de Welker (2). Il consiste à recueillir au moyen d'une saignée une petite quantité de sang, qu'on pèse ou qu'on mesure. On saigne ensuite l'animal à blanc et, après avoir lavé tout l'appareil circulatoire par un courant d'eau salée, on hache tous les organes et on les épuise par de l'eau. Tous ces liquides sont réunis, et on détermine par un essai colorimétrique combien il faut ajouter d'eau au sang primitif pour obtenir une teinte égale à celle des liquides de lavage. Un calcul très simple permet de déterminer le volume total du sang et d'en déduire, à l'aide de la densité, le poids total. Il convient, dans cette opération, de mettre à part le contenu du tube digestif, dont le poids est défalqué du poids total de l'animal. Gscheidlen (3) a perfectionné ce procédé en traitant le sang et les liquides de lavage par l'oxyde de carbone qui transforme l'hémoglobine en hémoglobine oxycarbonique très stable et facilite considérablement l'examen calorimétrique (4). Ajoutons que l'on peut remplacer les déterminations colorimétriques par des numérations de globules. Il suffit, pour cela, de substituer à l'eau, qui dissout les globules, un sérum artificiel qui les conserve intacts (Malassez).

(1) Voici la composition du liquide recommandé par S. Ringer : On ajoute 1^{cc} d'une dissolution à 2 p. 100 de chlorure de potassium à 100^{cc} d'une dissolution de sel marin à 0,75 p. 100, que l'on a saturée de phosphate de calcium. La solution proposée par Ludwig contient :

Eau	100^{gr}
Sel marin	0,5
Potasse (KOH)	0,002
Peptone	0,003

La peptone commerciale apporte avec elle les sels de chaux nécessaires (cité d'après Halliburton), *Lehrb. d. chem. Physiol.*, trad. all. de Kaiser, Heidelberg, 1893, p. 270. — Les travaux de S. Ringer se trouvent dans *Journ. of. Physiol.*, t. III, p. 380; t. IV, p. 29 et 222; t. V, p. 98; t. VI, p. 361; t. VII, p. 118 et 291; t. VIII, p. 15 et 20; t. IX, p. 79.

(2) Welker, *Zeitschr. f. rat. Med.* (3), t. IV, p. 145, 1858.

(3) Gscheidlen, *Physiol. Méthod.*, p. 335.

(4) Pour de plus amples détails, voir Beaunis, *Physiol. humaine*, 2e éd., Paris, 1881, t. I, p. 295.

Malassez (1) a proposé, d'autre part, un procédé indirect qui peut s'appliquer sans qu'on sacrifie l'animal, ce qui a permis de l'employer chez l'homme. Il injecte dans les veines du sujet du sang d'un animal de même espèce, mais de richesse globulaire différente. Il détermine la richesse globulaire du sang injecté et celles du sang de l'animal qui reçoit l'injection, avant et après cette injection. On possède ainsi tous les éléments nécessaires à la détermination de la masse totale du sang. Soient V, le volume inconnu de la masse totale; n, la richesse globulaire du sang de l'animal avant l'injection; n', la richesse du sang injecté, dont le volume est v'; n'', la richesse du sang de l'animal après l'injection; on a :

$$Vn + v'n' = (V + v');$$

d'où :

$$V = \frac{v'\,(n'' - n')}{n - n''}.$$

Gréhant a indiqué la méthode suivante qu'il a appliquée avec Quinquaud à la détermination de la masse du sang chez le chien (2). On soustrait à l'animal environ 30^{cc} de sang qui servent à la mesure de la capacité respiratoire. Puis on fait respirer à l'animal, à l'aide d'un masque en caoutchouc et pendant 9 à 18 minutes, un mélange gazeux contenant pour 5^{lit} d'oxygène et 1^{lit} d'hydrogène autant de fois 100^{cc} d'oxyde de carbone que le nombre représentant le poids de l'animal contient de fois 7^{kg},3. (L'absorption d'un tel mélange n'est pas toxique.) Pendant la dernière minute de l'expérience, on extrait, du même vaisseau que la première fois, une deuxième portion de sang sur laquelle on détermine la capacité respiratoire. On mesure ensuite et on analyse le gaz resté dans la cloche et on dose, en le transformant en acide carbonique, l'oxyde de carbone expiré par l'animal. Ces données permettent de calculer la masse totale du sang.

D'après Tarchanof (3), la perte d'eau que subit dans un bain de vapeur un homme qui n'a pris, depuis 12 à 15 heures, aucun aliment liquide ou solide est presque exclusivement supportée par le sang. En déterminant, d'une part, l'épaississement subi par le sang — détermination que l'on peut faire à l'aide de l'hémochromomètre de Malassez — et, d'autre part, la perte d'eau, on peut calculer la masse totale du sang. Les résultats ainsi obtenus concordent bien avec ceux que fournissent d'autres méthodes.

La masse totale du sang a pu être évaluée chez l'homme à environ 1/13e du poids du corps, soit en moyenne 4 ou 4^{kg},5. Chez le nouveau-né elle ne serait, d'après Welker, que 1/19e.

Les recherches de Cohnstein et Zuntz (4) ont établi qu'elle est, au contraire, un peu plus forte chez le fœtus, immédiatement avant la naissance. Il se passe d'ailleurs, à ce moment, dans la masse sanguine toute une série de modifications qui seront exposées plus loin (voy. p. 204).

La quantité du sang paraît, du reste, varier dans des limites relativement

(1) Malassez, *Arch. de physiol.*, 1874 et 1875.
(2) Gréhant et Quinquaud, *Comptes rendus*, t. XLIV, p. 1450, 1882.
(3) Tarchanof, *Pflüger's Arch.*, t. XXIII, p. 548, et t. XXIV, p. 203 et 525, 1881.
(4) Cohnstein et Zuntz, *Pflüger's Arch.*, t XXXIV, p. 173, 1884.

étendues selon les conditions physiologiques, les tempéraments, etc., ainsi que le prouvent les chiffres souvent très différents que l'on a obtenus chez des animaux de même espèce, pris en apparence dans les mêmes conditions de santé. Ainsi la masse totale du sang est relativement moindre chez les sujets gras que chez d'autres tout aussi bien nourris, mais à tissu adipeux moins développé (1). L'inanition la fait diminuer rapidement, d'après C. Schmidt.

Elle est plus forte chez les jeunes animaux que chez les adultes, chez le mâle que chez la femelle. Pendant la grossesse elle reste d'abord la même qu'avant la conception, puis augmente notablement.

Voici quelques résultats numériques que nous empruntons au tableau réuni par Hoppe-Seyler (2) :

ESPÈCES ANIMALES	RAPPORT DU POIDS DU SANG à celui du corps	OBSERVATEURS
Chien	1 : 11,2 à 1 : 14	Gscheidlen (1).
»	1 : 12 à 1 : 18	Heidenhain (2).
»	1 : 11,1 à 1 : 13,8	Gréhant et Quinquaud (3).
Chat	1 : 15	Welker (4).
»	1 : 21,5	Ranke (5).
»	1 : 14,9 à 1 : 17	Jolyet et Laffont (6).
Lapin	1 : 15 à 1 : 20	Heidenhain.
»	1 : 17 à 1 : 22	Gscheidlen.
Cobaye	1 : 17 à 1 : 22	»
Souris	1 : 12,2 à 1 : 18,4	Jolyet et Laffont.
Pigeon	1 : 12 à 1 : 19,6	»
Coq	1 : 11,5	»

(1) Gscheidlen, *Pflüger's Arch.*, t. VII. p. 530.
(2) Heidenhain, *Arch. f. physiol.*, *Heilkunde*, nouvelle suite, t. I, p. 507.
(3) Gréhant et Quinquaud, *loc. cit.*
(4) Welker, *loc. cit.*
(5) Ranke, *Die Blutvertheilung*, etc., Leipzig, 1871, p. 23.
(6) Jolyet et Laffont, *Gazette médicale de Paris*, 1877, p. 349.

On dira plus loin quels sont les effets produits par une diminution ou une augmentation considérable de la masse sanguine à la suite de saignées ou de la transfusion de sang.

6. *Composition du sang total.*

Les indications données précédemment sur la composition des globules, du sérum et du plasma doivent être complétées ici par l'étude de la composition du sang total. On peut dire que chez l'homme le sang contient, en chiffres ronds, un tiers de son poids de globules et deux tiers de plasma. Parfois, cependant, la

(1) Steinberg, *Pflüger's Arch.*, t. VII, p. 101.
(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 462.

proportion de globules peut augmenter et s'élever jusqu'à 48 à 50 p. 100. Le sang total contient environ 20 p. 100 de matériaux solides, qui proviennent pour les deux tiers des globules et pour un tiers du plasma. Chez le chien, le cheval, le bœuf, les proportions sont sensiblement les mêmes, comme le montre le tableau suivant qui résume les analyses de Hoppe-Seyler pour les sangs d'homme, de chien et de cheval et celles de Bunge pour le sang de bœuf :

100 PARTIES DU SANG CONTIENNENT	HOMME	CHIEN	CHEVAL	BOEUF
Globules	32,1	35,7	33,5	31,9
Matières solides	13,6	15,4	13,3	12,8
Eau	18,5	20,3	20,2	19,1
Plasma	67,9	64,3	66,5	68,1
Matières solides	6,1	5,6	6,5	5,9
Eau	61,8	58,7	60,0	62,2

En ce qui concerne les rapports en volume, on peut dire que les globules forment environ la moitié du volume du sang total. C'est du moins le résultat auquel on arrive chez l'homme en soumettant le sang à l'action de la force centrifuge : les globules se déposent et on constate qu'au bout d'un certain temps de rotation, la hauteur qu'ils occupent dans le vase cylindrique employé reste constante. En se servant d'un appareil spécial (*hématocrite*), imaginé par Hedin (1), J. Daland a trouvé chez 55 jeunes hommes, que le volume des globules varie de 44-66 pour 100 volumes de sang (en moyenne 51,6 p. 100). En combinant ces déterminations avec la numération des globules, Daland a trouvé que chaque unité du nombre qui représente le volume des globules (en centièmes du volume

(1) Le sang est dilué avec le liquide de Müller qu'emploient les histologistes, puis introduit dans un petit cylindre de 35 millimètres de long et de 1 millimètre carré de section. Il est soumis ensuite à l'action d'une petite machine centrifuge à main pouvant faire 8.000 tours à la minute. Au bout de 5-7 minutes les globules occupent une hauteur constante (S. Hedin, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 121, 1889, et t. XX, p. 113, 1890). Daland et Gärtner ont perfectionné l'appareil de Hedin. Gärtner se sert comme machine d'une « toupie centrifuge », qui peut également servir à recueillir des dépôts urinaires, etc. (Daland, *Fortschritte d. Med.*, n°s 21 et 22, 1891, et *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 80, 1891. — Gartner, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1892, n° 36 ; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 123, 1893). Ces appareils peuvent être employés aussi pour déterminer le volume occupé par les globules blancs. Ajoutons que M. et L. Bleibtreu ont imaginé dans le même but une méthode d'un principe tout différent qui consiste à diluer le sang (défibriné) de quantités variables de la dissolution physiologique de sel marin et à attendre que les globules se soient déposés. Les liquides sus-jacents sont décantés et comparés au point de vue de leur densité ou de leur teneur en azote (d'après Kjeldahl). On a ainsi un moyen de calculer le volume des éléments figurés déposés. O. Lange, H. Wendelstadt et L. Bleibtreu se sont servis de cette méthode, à laquelle Hamburger adresse d'autre part des critiques graves (M. et L. Bleibtreu, *Pflüger's Arch.*, t. XLI, p. 151, 1891. — O. Lange, *ibid*, t. XLII, p. 427. — Wendelstadt et L. Bleibtreu, *ibid*, p. 323. — Hamburger, *Centralbl. f. Physiol.*, 1893, p. 161. Voy. aussi le récent travail de Biernacki, qui rejette absolument l'emploi de l'hématocrite. Le lecteur trouvera là toute la bibliographie relative à cette discussion non encore close (Biernacki, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIX, p. 179, 1894).

du sang total) correspond environ à 100.000 globules par millimètre cube de sang et que l'hématocrite peut donc remplacer, pour les recherches cliniques, la numération des globules.

Lorsque le sang se coagule spontanément, le caillot (fibrine, globules et sérum interstitiel) représente à peu près la moitié du poids total du sang, et le sérum exprimé l'autre moitié. Mais il est clair que ces rapports varient selon la marche de la coagulation, la consistance du caillot, la rapidité d'expression du sérum par le caillot en voie de contraction. Ainsi A. Gautier (1) donne comme limites pour 1.000gr de sang humain :

Caillot :

475 à 560gr contenant	globules humides	350 à 360gr.
	sérum interstitiel	125 à 200gr.

Sérum :

525 à 440gr.

Nous donnons ci-après un tableau complet de la composition du sang humain d'après C. Schmidt (2), en faisant observer que la méthode employée par cet auteur pour la détermination des globules devait donner des résultats trop élevés.

(1) A. Gautier, *Chimie appliquée à la Physiologie*, etc., Paris, 1874, t. I, p. 504.

(2) Emprunté à Bunge, *Chimie biolog.*, trad. par Jaquet, Paris, 1891, p. 222.

SANG D'UN HOMME DE 25 ANS

1.000 grammes de sang.

Globules	513,02
Eau	349,69
Substances non volatiles à 120°	163,33
Hématine	7,70 (y compris 0,512 Fe)
Caséine du sang, etc.	151,89
Composants inorganiques	3,74 (moins le fer)

Chlore	0,898	=	Chlorure de potassium	1,887
Acide sulfurique	0,031		Sulfate —	0,068
— phosphorique	0,695		Phosphate —	1,202
Potassium	1,586		— de sodium	0,325
Sodium	0,241		Soude	0,175
Phosphate de chaux	0,048		Phosphate de chaux	0,048
— magnésie	0,031		— magnésie	0,031
Oxygène	0,206		Total	3,736

Liquide intercellulaire (plasma)	486,98
Eau	439,02
Substances non volatiles à 120°	47,96
Fibrine	3,93
Albumine, etc	39,89
Composants inorganiques	4,14

Chlore	1,722	=	Sulfate de potassium	0,137
Acide sulfurique	0,063		Chlorure de potassium	0,175
— phosphorique	0,071		— sodium	2,701
Potassium	0,153		Phosphate de —	0,132
Sodium	1,661		Soude	0,746
Phosphate de chaux	0,145		Phosphate de chaux	0,145
— magnésie	0,106		— magnésie	0,106
Oxygène	0,221		Total	4,142

Poids spécifique = 1,0599

1.000 grammes de globules.

Eau	681,63
Substances non volatiles à 120°	318,37
Hématine	15,02 (y compris 0,998 Fe)
Caséine du sang, etc.	296,07
Composants inorganiques	7,28 (moins le fer)

Chlore	1,750	=	Sulfate de potassium	0,132
Acide sulfurique	0,061		Chlorure —	3,679
— phosphorique	1,355		Phosphate —	2,343
Potassium	3,091		— de sodium	0,633
Sodium	0,470		Soude	0,341
Phosphate de chaux	0,094		Phosphate de chaux	0,094
— magnésie	0,060		— magnésie	0,060
Oxygène	0,401			

Total des composants inorganiques, moins le fer 7,282

Poids spécifique = 1,0886

1.000 grammes de liquide intercellulaire (plasma).

Eau	901,51
Substances non volatiles à 120°	98,49
Fibrine	8,06
Albumine, etc.	81,92
Composants inorganiques	8,51

Chlore	3,536	=	Sulfate de potassium	0,281
Acide sulfurique	0,129		Chlorure de potassium	0,359
— phosphorique	0,145		— sodium	5,546
Potassium	0,314		Phosphate de —	0,271
Sodium	3,410		Soude	1,533
Phosphate de chaux	0,298		Phosphate de chaux	0,298
— magnésie	0,218		— magnésie	0,218
Oxygène	0,455			

Total des composants inorganiques 8,585

Poids spécifique = 1;0312

SANG D'UN HOMME DE 25 ANS (*suite*).

1.000 grammes de sérum.

Eau	908,84
Substances non volatiles à 120°	91,16
Albumine, etc.	82,59
Composants inorganiques	8,57

Chlore	3,565	=	Sulfate de potassium	0,283
Acide sulfurique	0,130		Chlorure de potassium	0,362
— phosphorique	0,146		— sodium	5,591
Potassium	0,317		Phosphate de —	0,273
Sodium	3,438		Soude	1,545
Phosphate de chaux	0,300		Phosphate de chaux	0,300
— magnésie	0,220		— magnésie	0,220
Oxygène	0,458		Total des composants inorganiques	8,574

Poids spécifique = 1,0292

SANG D'UNE FEMME DE 30 ANS

1.000 grammes de sang.

Globules	396,24
Eau	272,56
Substances non volatiles à 120°	123,68
Hématine	6,99 (y compris 0,489 Fe)
Caséine du sang, etc.	113,14
Composants inorganiques	3,55 (moins le fer)

Chlore	0,643	=	Sulfate de potassium	0,062
Acide sulfurique	0,029		Chlorure de potassium	1,353
— phosphorique	0,362		Phosphate de potassium	0,835
Potassium	1,412		Potasse	0,340
Sodium	0,648		Soude	0,874
Phosphate de chaux / — magnésie	0,086		Phosphate de chaux / — magnésie	0,086
Oxygène	0,370			

Total des composants inorganiques, moins le fer 3,550

Liquide intercellulaire (plasma)	603,76
Eau	551,99
Substances non volatiles à 120°	51,77
Fibrine	1,91
Albumine, etc.	44,79
Composants inorganiques	5,07

Chlore	2,202	=	Sulfate de potassium	0,131
Acide sulfurique	0,060		Chlorure de potassium	0,270
— phosphorique	0,144		— sodium	3,417
Potassium	0,200		Phosphate de soude	0,267
Sodium	1,916		Soude	0,648
Phosphate de chaux / — magnésie	0,332		Phosphate de chaux / — magnésie	0,332
Oxygène	0,211			

Total des composants inorganiques 5,065

Poids spécifique = 1,0503

SANG D'UNE FEMME DE 30 ANS (*suite*).

1.000 grammes de globules.

Eau	687,88
Substances non volatiles à 120°	312,12
Hématine	18,48 (y compris 1,229 Fe)
Caséine du sang, etc.	284,68
Composants inorganiques	8,96 (moins le fer)

Chlore	1,623	Sulfate de potassium	0,157
Acide sulfurique	0,072	Chlorure de potassium	3,414
— phosphorique	0,913	Phosphate de potassium	2,108
Potassium	3,565	Potasse	0,857
Sodium	1,635	Soude	2,205
Phosphate de chaux. — magnésie	0,218	Phosphate de chaux. — magnésie	0,218
Oxygène	0,933		

Total des composants inorganiques, moins le fer 8,959

Poids spécifique = 1,0883

1.000 grammes de liquide intercellulaire.

Eau	914,25
Substances non volatiles à 120°	85,75
Fibrine	3,16
Albumine, etc.	74,20
Composants inorganiques	8,39

Chlore	3,647	Sulfate de potassium	0,217
Acide sulfurique	0,100	Chlorure de potassium	0,447
— phosphorique	0,237	— sodium	5,659
Potassium	0,332	Phosphate de —	0,443
Sodium	3,173	Soude	1,074
Phosphate de chaux. — magnésie	0,550	Phosphate de chaux. — magnésie	0,550
Oxygène	0,351		

Total des composants inorganiques. 8,390

Poids spécifique = 1,0269

1.000 grammes de sérum.

Eau	917,15
Substances non volatiles à 120°	82,85
Albumine, etc.	74,43
Composants inorganiques	8,42

Chlore	3,659	Sulfate de potassium	0,218
Acide sulfurique	0,100	Chlorure de potassium	0,448
— phosphorique	0,238	— sodium	5,677
Potassium	0,333	Phosphate de sodium	0,444
Sodium	3,183	Soude	1,077
Phosphate de chaux. — magnésie	0,552	Phosphate de chaux. — magnésie	0,552
Oxygène	0,351		

Total des composants inorganiques. 8,416

Poids spécifiquo = 1,0261

§ II. Variations physiologiques de la composition du sang dans les divers territoires vasculaires.

1. *Sang veineux et sang artériel.*

Le caractère extérieur qui sépare immédiatement le sang veineux du sang artériel est la différence de coloration, qui tient elle-même à une teneur variable en hémoglobine et en oxyhémoglobine. D'après Herter (1), Hoppe-Seyler (2), le sang artériel ne contient que de l'oxyhémoglobine, tandis que d'après Hüfner (3), Pflüger (4), Gréhant (5), J. Otto (6), ce sang conserverait toujours une fraction de sa matière colorante à l'état d'hémoglobine (environ 1gr p. 100cc de sang, d'après J. Otto). Le sang veineux renferme, au contraire, constamment un mélange des deux pigments, mais en proportion très variable, selon les conditions physiologiques (état de repos ou d'activité du système musculaire, degré d'activité de la ventilation pulmonaire, etc.). Ainsi chez le chien, J. Otto a trouvé dans le sang de la veine crurale de 16 chiens de 10gr,21 à 8,44 d'oxyhémoglobine contre 6gr,21-3,92 d'hémoglobine. Les deux matières colorantes étaient dosées, côte à côte, à l'aide de la méthode spectrophotométrique et d'après le procédé de Hüfner.

Il résulte de là que le sang artériel est plus riche en oxygène (faiblement combiné à l'hémoglobine) que le sang veineux. Ce dernier est, au contraire, plus riche en acide carbonique que le sang artériel, et l'on verra plus loin que ce sont les échanges portant sur ces deux gaz qui constituent tout le jeu des phénomènes respiratoires dont les tissus et les poumons sont le siège. Corrélativement le sang présente les variations de coloration bien connues : le sang artériel est d'un rouge clair et brillant. Le sang veineux est, au contraire, rouge foncé et dichroïque ; en couches minces, il est rouge à la lumière réfléchie et verdâtre à la lumière transmise, phénomènes qui tiennent aux propriétés optiques de deux matières colorantes.

Le sang artériel se coagule plus rapidement que le sang veineux [Nasse (7), A. Schmidt (8)]. Il paraît démontré de plus qu'il est aqueux, moins riche en globules et en hémoglobine que le sang veineux. C'est là une question sur laquelle on a beaucoup discuté. Déjà les anciens auteurs, tels que Hering (9), Simon (10), Nasse (11) admettaient que le sang veineux est plus riche en maté-

(1) Herter. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 98, 1877.
(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 465.
(3) Hüfner, *ibid.*, t III, p. 1.
(4) Plüger. *Pflüger's Arch.*, t. I, p. 69.
(5) Gréhant, *Comptes rendus*, t. LXXX, p. 495.
(6) J. Otto, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 141, 1885.
(7) Nasse, *Wagner's Handwörterb. d. Physiol.*, t. I, p. 104, 1842.
(8) Al. Schmidt, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1861, p. 545 et 675.
(9) Hering, *Physiol. f. Thierärtzte*, Stuttgart, 1832, p. 132.
(10) Simon, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXII, p. 118, 1842.
(11) Nasse, *Das Blut*, Bonn., 1836, p. 341.

riaux solide que le sang artériel, tandis que Le Canu (1), Letellier (2) étaient arrivés à une conclusion opposée, bien qu'ils eussent constaté pour le sang veineux un poids spécifique plus élevé que pour le sang artériel. Plus près de nous, Heidenhain (3) a trouvé un pouvoir colorant plus fort, et Malassez (4) une richesse globulaire plus considérable pour le sang veineux que pour le sang artériel, et J. Otto (5) a vérifié ces résultats sur le chien par des numérations de globules et des dosages spectrophotométriques d'hémoglobine conduits avec une très grande rigueur (6).

La question paraissait donc tranchée jusqu'au moment où Cohnstein et Zuntz (7), Röhrmann et Mühsam (8), Krüger et ses élèves (9) ont attiré l'attention sur l'influence considérable qu'exerce la moindre stase veineuse sur la composition du sang noir. Si la prise du sang veineux est effectuée avec des précautions permettant d'éviter toute gêne dans la circulation du vaisseau intéressé, on ne peut saisir, en ce qui concerne le résidu fixe et la teneur en hémoglobine, aucune différence appréciable entre le sang veineux et le sang artériel (de la jugulaire et de la corotide, par exemple) ; une stase veineuse très courte produit, au contraire, une concentration très sensible du sang veineux (10).

D'après les analyses de Cl. Bernard, de Chauveau, de Barral, le sang artériel est plus riche en *glucose* que le sang veineux.

2. *Sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques.*

Le rôle important que jouent visiblement le système porte et le foie dans les phénomènes consécutifs à la digestion et dans tout l'ensemble des phénomènes de la nutrition, a provoqué de bonne heure des recherches comparatives sur le sang de la veine porte et celui des veines sus-hépatiques. Mais les résultats ont été souvent contradictoires et au total peu fructueux. Ce fait n'a rien de surprenant, car si l'on rapproche la masse considérable de sang qui traverse le foie en un temps donné de la petite quantité de bile et de lymphe produite pendant le même temps par l'organe, on est conduit à cette conclusion que l'analyse chi-

(1) Le Canu, *Études chim. sur le sang humain*, Paris, 1837, p. 730.

(2) Letellier, *ibid.*, p. 73.

(3) Heidenhain, *Arch. f. physiol. Heilkunde*, t. XVI, p. 518, 1857.

(4) Malassez, *Arch. de physiol.* (2), t. I, p. 49, 1874.

(5) J. Otto, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 48, 1885.

(6) Hayem est arrivé à des résultats analogues en comparant le sang de la jugulaire externe à celui de la carotide chez le chien. (Hayem, *Le Sang*, Paris, 1889, p. 197.)

(7) Cohnstein et Zuntz, *Pflüger's Arch.*, t. XLII, p. 303.

(8) Röhrmann et Mühsam, *ibid.*, t. XLVI, p. 383, 1889.

(9) Krüger, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXVI, p. 452, 1890. — Le lecteur trouvera dans ce travail le résumé des recherches de Krüger et de ses élèves sur les différences de composition du sang veineux et du sang artériel dans divers territoires vasculaires, avec une bibliographie complète de la question.

(10) Il convient d'ajouter ici que J. Otto maintient entièrement ses premières conclusions et que, se fondant sur des analyses comparatives de sang pris avant et après la ligature de la carotide et de la jugulaire (chez le lapin), il nie que la stase sanguine, invoquée par Zuntz, puisse expliquer les différences observées dans la richesse globulaire et la teneur en hémoglobine du sang veineux et du sang artériel. (J. Otto, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 135, 1887.)

mique ne peut que bien difficilement révéler des différences sensibles entre la composition du sang d'arrivée et celle du sang de retour.

On ne reproduira pas ici les anciennes analyses de Lehmann (1). Notons seulement qu'il paraît ressortir de ces recherches que le sang de la veine porte contient plus d'eau, de sérum-albumine, de graisses et de sels, et moins de matières extractives et de globules rouges que le sang des veines sus-hépatiques. Plus près de nous, Drosdoff, sous la direction de Hoppe-Seyler, a repris cette étude par une série de quatre analyses complètes qui ont donné ce résultat uniforme que le sang de la porte contient plus de matériaux solides, plus de graisses et de phosphate de sodium, et, par contre, moins de cholestérine et de lécithine que celui des veines sus-hépatiques (2). Nous reproduisons ci-dessous celle des quatre analyses que Hoppe-Seyler considère comme la plus exacte, bien que ce soit celle qui révèle entre les deux sangs les différences les plus faibles :

	Veine porte.	Veines sus-hépatiques.
	—	—
Eau	725,80	743,39
Matières solides	274,20	256,61
Hémoglobine, matières albuminoïdes et sels insolubles	251,75	237,88
Cholestérine	2,59	2,73
Lécithine	2,45	2,90
Graisses	5,75	0,97
Matières extractives solubles dans l'alcool.	1,27	1,36
Matières extractives solubles dans l'eau.	5,05	5,68
Sels minéraux	5,38	5,07
K^2SO^4	0,17	0,13
KCl	0,66	0,60
NaCl	2,75	2,84
Na^2HPO^4	0,63	0,55
Na^2CO^3	0,53	0,46

Dans ces expériences le sang de la veine porte était recueilli à l'aide d'une canule disposée de manière à éviter sûrement toute stase veineuse. Quant à celui des veines sus-hépatiques, on l'obtenait en introduisant par la veine jugulaire jusque dans la veine sus-hépatique une sonde allongée. Et Hoppe-Seyler (3) ajoute, à ce propos, qu'avant de tirer des conclusions fermes d'analyses de ce genre, il conviendrait de s'assurer que cette manière d'opérer n'apporte pas une gêne excessive à la circulation hépatique. Les observations de Röhrmann et Mühsam et celles d'autres physiologistes ont montré, depuis lors, combien cette critique était justifiée (voy. p. 199). Ainsi s'expliquent probablement les divergences nombreuses que l'on relève entre les résultats des divers observateurs (4).

On a beaucoup agité la question de savoir si le sang de la veine porte contient

(1) Voy. les tableaux relatifs à ces analyses dans Gorup-Besanez, *Traité de chimie physiologique*, trad. par Schlagdenhauffen, Paris, 1880, p. 513.

(2) Drosdorff, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 233, 1877.

(3) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chemie*, p. 469.

(4) Ainsi Drosdoff a trouvé le sang des veines sus-hépatiques plus riche, et Otto, au contraire, l'a trouvé moins riche en hémoglobine que celui de la veine porte (Otto, *Maly's Jahresbericht*,

plus ou moins de *glucose* que celui des veines sus-hépatiques. Ceux qui admettent que le foie produit constamment du sucre soit aux dépens de son glycogène (Claude Bernard, Chauveau, Otto, Dastre, etc.), soit aux dépens d'autres matériaux (Seegen) soutiennent aussi que le sang des veines sus-hépatiques est constamment plus riche en glucose que le sang de la veine porte (en dehors des heures de digestion, bien entendu). C'est ce que tendent à établir les analyses comparatives de Cl. Bernard, Bleile (1), Otto (2), Seegen (3). Voici les chiffres moyens que Seegen a déduit de ses nombreuses observations :

	Glucose.
	—
Sang du cœur et des artères	0,10-0,15 p. 100
Sang de la veine porte	0,119 —
Sang des veines sus-hépatiques	0,23 —

Au contraire, Pavy (4), von Mering (5), Abeles (6) et d'autres observateurs soutiennent qu'on ne peut saisir, sur ce point, entre les deux sangs aucune différence constante, que le sang des veines sus-hépatiques peut, à la vérité, être à un moment donné plus riche en sucre que celui de la veine porte, mais que ce fait est accidentel et doit être rapporté le plus souvent à l'intervention opératoire. Quant au fond même de la question, il ne saurait être discuté ici. (Voy. dans l'*Encyclopédie chimique :* Garnier, *Chimie des liquides et tissus de l'organisme*, p. 687.)

Pendant la digestion et principalement après un repas riche en hydrate de carbone, le sang de la veine porte peut devenir très riche en glucose. Il peut même contenir d'autres hydrates de carbone (7).

En ce qui concerne les *graisses*, Heidenhain (8) n'a trouvé aucune différence entre le sang de la porte et celui de la carotide. On sait d'ailleurs que la voie d'absorption de la graisse se trouve du côté des chylifères et du canal thoracique. Le sang de la veine porte ne contient que des traces de *peptone*. D'après Wassermann (9), Neumeister (10), il en serait même complètement exempt, même chez un animal en pleine digestion. — Le sang des veines sus-hépatiques con-

t. XVII, p. 137, 1887. D'après Krüger la richesse en matériaux fixes et en hémoglobine du sang de la veine porte et de celui des veines sus-hépatiques est en général différent, mais sans que l'on puisse, toutefois, poser une règle quelconque sur ce point (Krüger, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXVI, p. 452, 1890). — Sur la technique relative aux prises de sang dans la veine porte et les veines sus-hépatiques. (Voy. von Mering, *Du Bois Reymond's Arch.*, 1877, p. 407.)

(1) Bleile, *Du Bois Reymond's Arch.*, 1877, p. 75.

(2) Otto, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 438. — Otto a trouvé aussi le sang des veines sus-hépatique plus riche en substances réductrices non fermentescibles que celui de la veine porte et des autres vaisseaux.

(3) Seegen, *Biolog. Centralbl.*, 1884, p. 747.

(4) Pavy, *Proc. Roy. Soc.*, t. IX, p. 300.

(5) Von Mering, *Du Bois Reymond's Arch.*, 1877, p. 412.

(6) Abeles, *Wiener med. Jahrb.*, 1875.

(7) Von Mering, *loc. cit.* — Otto, *loc. cit.*

(8) Heidenhain, *Pflüger's Arch.*, t. XLI, *Supplementheft*, p. 95, 1888

(9) Wassermann, *Thèse de la Faculté de médecine*, Paris, 1885, p. 54.

(10) Neumeister, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 274, 1889.

tiendrait, d'après Gréhant et Quinquaud (1), plus d'*urée* que les autres vaisseaux. Notons encore que sur le cadavre on trouve rarement le sang des veines sus-hépatiques coagulé, tandis que dans les autres gros troncs veineux ce phénomène fait rarement défaut.

3. *Sang de la veine splénique.*

Ce sang se coagule avec une extrême lenteur en donnant un caillot mou et diffluent. Ses globules rouges sont plus petits, moins applatis que les globules ordinaires et présentent une plus grande résistance vis-à-vis de l'eau. On sait que la rate a été tour à tour considérée comme un organe de destruction ou, au contraire, de formation des globules rouges. Ici encore l'analyse comparative du sang d'arrivée et de retour n'a pas fourni de résultats bien concluants. Suivant Malassez, le nombre des hématies serait plus grand dans le sang de la veine splénique que dans celui des autres vaisseaux, mais ce résultat est contredit par Hayem (2). Ces recherches ont été reprises récemment par Schwartz (3), Middendorf (4), Glass (5), Dayewitsch (6), Krüger (7), dans une série de travaux sortis de l'Institut physiologique de Dorpat. Après avoir établi que les cellules de la pulpe splénique, mises en contact avec des dissolutions d'hémoglobine, ont la propriété de décomposer, puis de reproduire la molécule du pigment (voy. p. 96), ces auteurs se sont efforcés d'établir que dans la rate il y a à la fois décomposition et formation d'hémoglobine. En effet, on trouve très souvent le sang de la veine splénique plus riche en matériaux solides et en hémoglobine que le sang artériel ou que le sang de la grande veine mésentérique; néanmoins on peut aussi observer le contraire. En ce qui concerne la fibrine, on n'observe aucune différence entre le sang artériel et le sang veineux de la rate. Selon le taux des matériaux solides, le poids spécifique du sang défibriné est plus élevé, tantôt pour la veine et tantôt pour l'artère. Pour le sérum, au contraire, le poids spécifique, comme aussi la teneur en matériaux solides sont toujours plus élevés pour l'artère que pour la veine.

Le sang veineux de la rate est très riche en globules blancs. On y trouve jusqu'à un globule blanc pour 70 globules rouges, contre un globule blanc pour 1.000 globules rouges dans l'artère splénique.

Signalons ici les modifications produites dans la composition du sang d'un chien auquel Winogradoff (8) avait pratiqué l'ablation de la rate, et qui ne mourut qu'au bout de six ans, après avoir présenté une diminution de poids

(1) Gréhant et Quinquaud, *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, t. XX, p. 317; *Comptes rendus*, t. XCII, p. 1312.

(2) Hayem, *Le Sang*, Paris, 1889, p. 199.

(3) Schwartz, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1888; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 78.

(4) Middendorf, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1889.

(5) Glass, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1889; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 126.

(6) Dayewitsch, *Innaug.-Dissert.*, Dorpat, 1889; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 129.

(7) Krüger, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXVI, p. 452, 1890. — Ce travail contient un résumé de toute la question.

(8) Winogradoff, *St-Petersburger med. Wochenschr.*, 1886, p. 53; *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 129.

considérable, malgré une bonne alimentation. Le symptôme le plus saillant est, d'après Winogradoff, une diminution dans la production de l'hémoglobine qui, après s'être augmentée dans la première année, se trouva dans la dernière considérablement diminuée.

4. *Sang veineux et artériel des muscles, des glandes. — Sang menstruel.*

On a exposé dans une autre partie de cet ouvrage les variations de composition du sang qui traverse un *muscle en repos ou en activité*. Le sang qui pénètre dans le muscle en travail est rutilant; il en ressort noirâtre après avoir perdu la majeure partie de son oxygène et après s'être enrichi en acide carbonique. Cette consommation d'oxygène et la production concomitante d'acide carbonique sont beaucoup plus considérables pendant le travail. (Voyez dans l'*Encyclopédie chimique* : Garnier, *Chimie des liquides et tissus de l'organisme*, p. 529 et 538.) — On a signalé aussi ce fait que, sous l'influence du travail musculaire, l'acide phosphorique combiné aux alcalis augmente dans le sang veineux.

Claude Bernard a le premier attiré l'attention sur les caractères particuliers que présente le *sang veineux des glandes*. Lorsque celles-ci sont en activité, soit d'une façon continue (reins), soit par intermittence (glandes salivaires), le sang qui sort de la glande est rutilant. Son cours est plus rapide, il contient plus d'oxygène, mais il est néanmoins différent du sang artériel, car abandonné à lui-même il prend beaucoup plus vite que ce dernier la coloration veineuse. Par suite de l'acte de la sécrétion, le sang veineux de retour est, en outre, plus riche en matériaux solide que le sang artériel. Parmi les glandes qui ont été plus particulièrement étudiées à ce point de vue, il convient de citer le rein, dont le sang d'arrivée et de retour a été étudié par Krüger et ses élèves (1), en même temps que celui du foie et de la rate (voy. p. 199 et 202). D'après ces observateurs, le rein serait le siège d'une destruction d'hémoglobine. En effet, le sang de la veine rénale serait d'une manière constante plus pauvre en hémoglobine et en matériaux solides que le sang de l'artère. Le poids spécifique, la teneur en fibrine sont aussi plus faibles pour le sang veineux. Enfin les matériaux solides et le poids spécifique du sérum sont, de même que pour la rate, plus élevés pour le sang artériel que pour le sang veineux.

Le *sang des capillaires*, dans diverses régions de la peau (doigt, orteil, mollet, cuisse, bras, etc.), a été étudié, au point de vue de sa teneur en hémoglobine, par Leichtenstern (2) qui a observé des oscillations assez sensibles; mais Hoppe-Seyler (3) estime que ces différences sont dues plutôt à la plus ou moins grande quantité de lymphe mélangée au sang qu'à des différences dans la composition du sang.

Le *sang menstruel* est réputé incoagulable. Cela tient sans doute à ce fait que ce sang a subi un commencement de coagulation dans le vagin ou dans l'utérus qui retiennent la majeure partie du caillot. Le liquide qui s'écoule ne fournit

(1) L. Lutz, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1889. — Dayewitsch., *loc. cit.* — Krüger, *loc. cit.*
(2) Leichtenstern, *Untersuch. über den Hämoglobingehalt des Blutes*, Leipzig, 1871.
(3) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 466.

plus alors qu'un caillot médiocre, peu consistant et d'autant plus lent à se produire que le sang est mêlé à une plus grande quantité de mucus alcalin.

§ III. Variations physiologiques de la composition du sang sous diverses influences.

1. *Influence de l'âge.*

Le sang du fœtus. — La composition du sang fœtal aux diverses périodes du développement a été étudiée par Cohnstein et Zuntz (1) sur le lapin, le cobaye, le chien et le mouton. Les fœtus étaient extraits de l'utérus et examinés en même temps afin d'établir les variations individuelles aux divers stades du développement. Dans d'autres expériences, on n'extrayait qu'un seul fœtus, puis l'utérus et la cavité abdominale étaient refermés avec toutes les précautions antiseptiques, de manière à pouvoir procéder, au bout de quelques jours, à l'excision d'un nouveau fœtus. Ces expériences ont montré que durant les premiers stades de la vie intra-utérine le nombre des globules du sang fœtal est très faible. Chez les fœtus de lapin de 3 à 3^{cm},5 de longueur, on a trouvé, en moyenne, pour un globule maternel, 0,096 globules dans le sang fœtal. Le nombre des globules augmente lentement pendant le développement et finit par atteindre, au moment de la naissance, les 96/100e de la richesse globulaire maternelle. Parallèlement on voit augmenter la proportion d'hémoglobine, mais elle est toujours un peu inférieure à celle du sang maternel. En ce qui concerne la quantité de sang trouvée dans le fœtus et le placenta, on constate qu'elle diminue régulièrement à mesure que le développement avance. Elle est, par exemple, chez le lapin de 22^{cc},2 pour 100^{gr}, pour un fœtus pesant 0^{gr},59 et un placenta pesant 2^{gr},01, tandis qu'elle n'est plus que de 6^{cc},93 pour 100^{gr}, pour un fœtus pesant 43^{gr},69 et un placenta pesant 3^{gr},5. Enfin la répartition des quantités de sang précitées entre le placenta et le fœtus se fait de la manière suivante. Au début, le placenta contient, proportionnellement à son poids, plus de sang que le fœtus; au moment de l'expulsion du fruit il en contient, au contraire, environ 4 à 5 fois moins.

Le sang fœtal au moment de la naissance. — Au moment de la naissance et avant toute inspiration, le sang fœtal tel qu'on peut le recueillir par section du cordon entre deux ligatures ne diffère guère du sang maternel. Il paraît être cependant un peu plus riche en matériaux solides chez l'enfant, si l'on s'en rapporte aux chiffres de Becquerel et de Rodier (2) rapprochés de ceux de Krüger (3) et de Scherrenziss (4) (19,84 p. 100 de résidu fixe chez les femmes enceintes, d'après Becquerel et Rodier, contre 21,07 p. 100 chez le nouveau-né n'ayant pas respiré, d'après Krüger).

(1) Cohnstein et Zuntz, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIV, p. 173, 1884.

(2) Becquel et Rodier, *Recherches sur la composition du sang dans l'état de santé*, etc., Paris, 1844.

(3) Krüger, *Virchow's Arch.*, t. CVI, p. 1, 1886.

(4) Scherrenziss, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1888; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 85.

A ce moment, la richesse en hémoglobine du sang fœtal est à peu près égale à celle du sang maternel (laquelle est diminuée, comme on le verra plus loin), mais sans atteindre jamais celle du sang d'adulte ou celle du sang de l'enfant quelque temps après la naissance. D'après Scherrenziss, la richesse en hémoglobine serait, à ce moment, environ les 76/100e de ce qu'elle est chez l'adulte, dans les conditions ordinaires. En ce qui concerne la fibrine, on constate que le sang fœtal présente au moment de la naissance une grande tendance à la coagulation, mais qu'il se coagule lentement. L'analyse montre, d'autre part, qu'il contient à ce moment environ 0,12 p. 100 de fibrine, soit environ trois fois moins que n'en contient le sang maternel (Krüger, Scherrenziss). On trouve, en outre, le sang fœtal plus riche en sels et spécialement en sels insolubles que le sang des adultes. Il est enfin plus riche en sodium et beaucoup moins riche en potassium que le sang de l'adulte, résultat conforme aux analyses de Bunge (1), qui a trouvé que l'embryon des mammifères est toujours plus riche en chlorure de sodium que l'animal nouveau-né, et que ce dernier devient plus pauvre en sel marin au fur et à mesure qu'on s'éloigne du moment de la naissance.

Le sang aux divers âges de la vie. — Au moment où le nouveau-né exécute ses premières inspirations, il se produit une aspiration très énergique de sang placentaire, soit donc une véritable transfusion de sang faite dans l'organisme du nouveau-né (2). Cette transfusion physiologique s'accompagne des mêmes phénomènes que la transfusion expérimentale. Le nombre des globules est considérablement augmenté, et cette augmentation se maintient pendant quelque temps, en même temps qu'on constate un véritable épaississement du sang qui s'enrichit notablement en matériaux solides. Il arrive en effet, comme à la suite de toute transfusion, que la partie aqueuse du sang transfusé s'élimine rapidement, et dans ce cas particulier cette élimination a des effets d'autant plus rapides que l'organisme commence brusquement à perdre des quantités considérables d'eau par la peau et les poumons, pertes que l'alimentation ne répare d'abord que très incomplètement et au bout d'un assez grand nombre d'heures.

C'est pour cette raison que le sang des nouveau-nés est si riche en matériaux solides. Ce fait a été signalé d'abord par Denis (3) qui reconnut, le premier, que le sang des très jeunes enfants se distingue par sa richesse en matériaux solides, en globules et en fer, et, après lui, cette particularité a été vérifiée par un grand nombre d'observateurs, notamment par Fourcroy, Poggiale (4) et Panum (5). Relativement au sang de la mère, la différence est considérable. Dans un cas rapporté par Denis, les matériaux solides s'élevaient à 21,90 p. 100 pour le sang de la mère et à 29,85 p. 100 pour celui du cordon ombilical. Chez le chien,

(1) Bunge, *Chimie physiol.*, trad. par Jaquet, Paris, 1890, p. 98. — Voy. aussi le présent ouvrage, au chapitre consacré aux *aliments*, p. 150.

(2) Cohnstein et Zuntz ont vu cette aspiration se produire chez des animaux dont l'utérus était incisé, ce qui montre qu'elle est produite par l'aspiration thoracique du nouveau-né et non par l'expression du placenta sous l'action des contractions utérines.

(3) Denis, *Recherches exp. sur le sang humain considéré à l'état sain*, Paris, 1830, p. 286.

(4) Poggiale, *Comptes rendus*, t. XXV, 1847.

(5) Panum, *Virchow's Arch.*, t. XXIX, 1864.

Panum a trouvé en moyenne 22,56 p. 100 pour le sang de l'animal nouveau-né contre 13,83 p. 100 pour le sang de la mère.

Cette augmentation tient surtout à la forte proportion de globules et par suite d'hémoglobine. Ce fait, déjà établi par les dosages de fer de Denis (*loc. cit.*) a été confirmé par Panum, Preyer (1), Wiskemann (2), Leichtenstern (3), Korniloff (4), J. Otto (5), etc., qui ont trouvé le sang du nouveau-né plus riche en hémoglobine que celui de la mère et même que celui de l'adulte, à n'importe quel âge de la vie. D'après Otto, la teneur en hémoglobine est maxima au 2e jour et peut atteindre à ce moment jusqu'à 20gr,62 (garçon) et 20gr,73 (filles) pour 100cc de sang. Enfin plus récemment l'étude de la richesse globulaire a conduit à des résultats analogues (6). Le nombre des globules du sang fœtal s'élève bien au-dessus de celui du sang maternel et dépasse même celui du sang d'adulte. Cette augmentation est d'autant plus sensible que l'on a attendu plus longtemps pour lier le cordon. Sur 17 enfants, Hayem a trouvé, par millimètre cube de sang, 4.340.000 à 6.262.000, en moyenne 5.368.000 globules, chiffre bien supérieur à celui que fournit le sang de la mère à la fin de la grossesse. Chez six enfants dont le cordon fut immédiatement lié, le chiffre moyen fut 5.087.000, tandis que huit autre enfants dont le cordon ne fut lié qu'après cessation des battements de l'artère ombilicale, fournirent en moyenne de 5.576.000 globules par millimètre cube, soit une différence de près de 500.000 globules. Ces résultats sont confirmés par les déterminations de Cohnstein et Zuntz (7) sur les animaux. Sur quatre fœtus de lapin ces auteurs ont observé les résultats suivants :

	1. Cordon lié immédiatement.	2. Cordon lié après 5 minutes.	3. Sacrifié après 1h 12.	4. Sacrifié après 3h 25.
Nombre de globules par millimètre cube	3.200.000	3.500.000	5.228.000	5.295 000
Nombre de centimètres cubes de sang pour 100gr de poids vif.	6,93	6,60	5,77	5,54
Poids d'hémoglobine pour 100cc de sang.	7,06	7,43	9,03	9,41 p. 100

La diminution de la masse du sang constatée dans ces expériences atteint son maximum au bout de dix jours environ. Elle n'est d'ailleurs que relative, car en valeur absolue la masse du sang augmente comme aussi la réserve en globules rouges.

Cet épaississement du sang du nouveau-né est un phénomène de peu de durée. En peu de jours le sang redevient plus aqueux, et sa richesse en maté-

(1) Preyer, *Die Blutkrystalle*, Iena, 1871.
(2) Wiskemann, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XII, p. 434, 1876.
(3) Leichtenstern, *Untersuch. über den Hæmoglobulingehalt des Blutes*, Leipzig, 1878.
(4) Korniloff, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XII, p. 515, 1876.
(5) J. Otto, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 135, 1887.
(6 Les premières recherches sur ce point sont de Lépine et de deux de ses élèves, Germont et Schlemmer (voy. Lépine, *Soc. de Biol.*, 1876).
(7) Cohnstein et Zuntz, *loc. cit.*

riaux solides et en hémoglobine tombe au-dessous de celle du sang d'adulte. Ce fait déjà constaté par Denis, Panum et un grand nombre d'autres expérimentateurs a été nettement démontré par les dosages d'hémoglobine de Leichtenstern (1) et ceux de Otto. Pour Otto (2), la richesse en hémoglobine (et en globules) s'abaisse graduellement et atteint son minimum entre 4 et 8 ans chez l'enfant (3). Le nombre de globules est alors de 4 millions tant chez les garçons que chez les filles avec une richesse en hémoglobine de 11 p. 100 environ. Ce chiffre se relève ensuite progressivement. D'après Leichtenstern (dont les résultats ont été très sensiblement confirmés par les déterminations de Otto), la richesse du sang en hémoglobine peut être représentée par les chiffres suivants, celle du sang du nouveau-né étant posée égale à 100.

De 6 mois à 5 ans, par	55
De 5 ans à 15 —	58
De 15 — 25 —	64
De 25 — 45 —	72
De 45 — 60 —	63

Chez de jeunes chiens à la mamelle, Subbotin (4) n'a trouvé que 3,31 à 3,53 p. 100 d'hémoglobine contre 13 p. 100 environ chez l'animal adulte. Il convient de faire remarquer que les variations du nombre des globules et celle de la teneur du sang hémoglobine aux premiers âges de la vie ne sont pas parallèles. Tandis que le nombre des globules chez le nouveau-né ne dépasse le chiffre observé chez l'adulte que de quelques centaines de mille par millimètre cube; on observe au contraire que les richesses en hémoglobine sont entre elles comme 100 : 72. Le pouvoir colorant moyen de chaque globule paraît donc être plus fort chez le nouveau-né que chez l'adulte. Hayem l'estime à 1,10-1,30 (celui du globule de sang d'adulte étant égal à 1). Au surplus, les globules du nouveau-né présentent des diamètres beaucoup plus variables que ceux de l'adulte, et allant, d'après Hayem (5), de 3μ,25 à 10μ,25. En outre, ces globules se déforment rapidement; on ne peut les laver, comme les globules de sang d'adulte, avec une solution à 2 p. 100 de sulfate de sodium, car ils abandonnent à cette solution de l'hémoglobine et sans doute encore d'autres principes, circonstance dont il importe de tenir compte dans le dosage des globules du sang du nouveau-né (6).

D'après Hayem, le nombre des globules blancs au moment de la naissance est environ trois fois plus élevé que chez l'adulte (18.000 globules par millimètre cube contre 6.000), puis vers le 3[e] jour, au moment où la diminution de poids bien connue du nouveau-né cesse de s'accentuer, le nombre des globules blancs descend très rapidement à 6.000 et même 4.000, pour remonter ensuite à 7.000-9.000. — Quant aux plaquettes sanguines, leur nombre augmente pro-

(1) Leichtenstern, *loc. cit.*
(2) Otto, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 135, 1887.
(3) Chez le chien entre la 3[e] et la 5[e] semaine déjà.
(4) Subbotin, *Zeitschr. f. Biol.*, t. VII, p. 185, 1871.
(5) Hayem, *Le Sang*, Paris, 1889, p. 179.
(6) Scherrenziss, *loc. cit.*

gressivement jusqu'au huitième ou neuvième jour, époque à laquelle elles atteignent à peu près le chiffre normal.

2. *Influence du sexe.*

Dans ses premières recherches sur le sang, Denis signale déjà ce fait que le sang de la femme est en général plus aqueux que celui de l'homme, et ce résultat a été vérifié depuis par un grand nombre d'observateurs, notamment par Becquerel et Rodier, à qui l'on doit une série d'analyses comparatives faites sur le sang de 11 hommes de 21 à 66 ans (dont la plupart entre 20 et 30 ans), et de 8 femmes de 22 à 60 ans (dont 3 entre 20 et 30 ans et 3 entre 30 et 40). Ces 19 sujets n'étaient atteints que de malaises insignifiants. Le tableau suivant résume le résultat de ces analyses. (Les quantités de fer indiquées par Becquerel et Rodier (1) ont été depuis transformées en hémoglobine par Hoppe-Seyler.)

	HOMMES			FEMMES		
	moyenne	maximum	minimum	moyenne	maximum	minimum
Eau	779	760	800	791	773	813
Matières solides	221	240	200	209	227	187
Fibrine	2,2	3,5	1,5	2,2	2,5	1,8
Hémoglobine	134,5	225	193,0	121,7	213	178
Matières albuminoïdes	76,0			76,0		
Cholestérine, lécithine, graisses	1,60	3,255	1,0	1,62	2,86	1,1
Matières extractives et sels	6,8	8,0	8,0	7,4	8,5	6,2

Les dosages d'hémoglobine et les numérations de globules exécutés tant sur l'homme que sur les animaux, et dont les résultats ont été exposés plus haut (voy. p. 183), confirment ce fait très général que le sang des individus mâles est plus riche en matériaux solides que celui des individus femelles. Ajoutons que ces différences ne s'accentuent guère chez l'homme que vers l'âge de 10 ans (1).

3. *Influence de la grossesse.*

D'après Becquerel et Rodier, la grossesse n'exerce au début aucune influence bien marquée sur la composition du sang de la femme; mais vers la fin de la gestation le sang devient plus aqueux, moins riche en albuminoïdes, en globules et en fer, plus riche au contraire en fibrine. Nasse a observé de même chez les chiennes une diminution de la densité, une augmentation de la proportion d'eau, de fibrine et de matières grasses, une diminution de la quantité de fer et de sels solubles. La diminution du poids total de matériaux solides, qui est d'envi-

(1) Becquerel et Rodier, *loc. cit.*

ron 1-2^{gr} p. 100^{gr} de sang, paraît devoir être rapportée surtout à la diminution des globules et de l'hémoglobine. Chez la femme, la diminution des globules a été directement constatée par Regnauld (1), et plus récemment par Otto (2), au moyen du compte-globules ; celle de l'hémoglobine est démontrée par les dosages de fer de Becquerel et Rodier, par les déterminations de Nasse (3), de Wiskemann (4), de Otto. La richesse moyenne serait chez la femme enceinte de 10,69 p. 100 contre 12,16 p. 100 chez la femme non enceinte, d'après Becquerel et Rodier, et de 9,96 p. 100 contre 11,78 p. 100, d'après Nasse. Il y a cependant en ce qui concerne les animaux des résultats opposés (5). Cohnstein (6) rapporte même que chez les moutons le sang est, peu avant le part, notablement plus riche en hémoglobine (7,8 p. 100 contre 5,5 p. 100 en moyenne), et au contraire, fait remarquable, plus pauvre en globules (9.742.000 globules contre 12.090.000 en moyenne) que dans les conditions ordinaires. L'augmentation de la proportion de fibrine dans le sang des femmes enceintes a été signalée d'abord par Becquerel et Rodier, puis par Nasse, qui, au moment de l'accouchement, en a trouvé jusqu'à 3^{gr},82 p. 1.000 (contre 1,2 p. 1.000 dans le sang fœtal au même moment, d'après Krüger).

4. *Influence de l'alimentation.*

Effets de l'inanition. — Il est remarquable de voir que l'inanition totale, même prolongée pendant assez longtemps, n'exerce aucun effet d'appauvrissement sensible sur le liquide sanguin. Bidder et Schmidt (7), Voit (8), Otto (9) ont même constaté que le sang devient plus concentré. D'après Otto, cette concentration est surtout sensible pour le sang veineux qui, pendant l'inanition devient plus riche en globules et en hémoglobine. Cette augmentation des globules se manifesterait chez l'homme déjà au bout de 24 heures de jeûne et se traduirait, suivant Hayem (10), par une différence de 4 à 500.000 globules. Chez un chien mort par inanition absolue (abstinence d'aliments et de boissons), en 25 jours le même auteur a trouvé : le premier jour 4.094.000 globules, le quinzième jour 5.555.000, et le vingt-troisième jour 4.815.700. Le poids de l'animal était tombé de 5.400 à 2.600^{gr}. La puissance colorante du globule (en centièmes du pouvoir colorant du globule normal de l'homme) avait varié pendant ce temps entre des limites très restreintes, de 0,77 (1er jour), à 0,80 (15e jour), et 0,62 (24e jour). Ces

(1) J. Regnauld, *Des modifications de quelques fluides pendant la grossesse*, Thèse, Paris, 1847.
(2) Otto, *loc. cit.*
(3) Nasse, *Arch. f. Gyn.*, t. X, 1876.
(4) Wiskemann, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XII, p. 434, 1876.
(5) Voy. sur ce point : Spiegelberg et Gscheidlen, *Arch. f. Gyn.*, t. IV, 1872. — Korniloff, *Zeitschr., f. Biol.*, t. XII, p. 515, 1876.
(6) Cohnstein, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIV, p. 233, 1884.
(7) Bidder et Schmidt, *Die Verdauungssäfte u. der Stoffwechsel*, Mitau et Leipzig, 1852.
(8) Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. II, p. 353, 1866.
(9) Otto, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 136, 1887.
(10) Hayem, *Le Sang*, Paris, 1889, p. 189.

résultats sont en parfait accord avec ceux de Subbotin, qui a trouvé chez un chien 13,80 p. 100 d'hémoglobine contre 13,33 p. 100 au 38e jour de jeûne (1). On peut expliquer ce phénomène en admettant que le sang cède continuellement aux autres tissus ses parties liquides, tandis qu'il ne s'appauvrit que beaucoup plus lentement en globules. Lorsqu'on interrompt le jeûne, on constate que le sérum se régénère beaucoup plus rapidement que les globules (2), si bien que le sang paraît alors plus pauvre en globules. Les résultats lointains du jeûne prolongé sont en effet, d'après Worm-Müller, Buntzen, Otto, un état d'anémie marqué.

Influence des repas et des boissons. — L'influence immédiate des repas sur la concentration du sang est variable selon que les aliments sont plus ou moins aqueux, et l'absorption de liquides alimentaires l'a emporté ou non sur la sécrétion des sucs digestifs (Buntzen, Leichtenstern, *loc. cit.*) En général, on constaterait, d'après Buntzen, une heure et demie après le repas, une augmentation du nombre des globules allant de 8 à 25 p. 100, mais qui s'efface au bout de 2 à 4 heures. D'après Leichtenstern, qui a confirmé sur ce point d'anciennes observations de Denis, de Magendie et de Nasse (3), l'ingestion de grandes quantités d'eau n'augmenterait pas la teneur en eau du sang chez les personnes bien portantes. Au contraire, la suppression plus ou moins complète des boissons épaissit sensiblement le sang, dont la richesse relative en hémoglobine augmente nettement (4).

Un autre effet immédiat des repas est l'augmentation des globules blancs et de la graisse. D'après Hofmeister et Pohl (5), un repas riche en matières albuminoïdes est suivi d'une véritable leucocytose physiologique. Les graisses et les hydrates de carbone n'exercent pas le même effet, et l'on sait le rôle que Hofmeister et son école attribuent aux globules blancs dans l'absorption et le transport de la peptone, et, d'une manière générale, dans tout le phénomène de la résorption et de l'assimilation des aliments albuminoïdes.

Ces globules blancs proviennent, comme l'a démontré Pohl, de la paroi intestinale, car au moment de la digestion, on en trouve infiniment plus dans les veines de l'intestin que dans les artères. L'augmentation serait parfois, d'après Hayem, de 18 à 20 p. 100. C'est à ces globules blancs, porteurs de la peptone, que Hofmeister rattache la présence de la peptone dans le sang artériel, et comme ce composé ne se retrouve plus dans le sang veineux, il faut admettre qu'il a disparu dans les capillaires (6). En ce qui concerne les graisses, on sait depuis longtemps qu'après un repas riche en corps gras, le plasma (ou le sérum) du sang devient laiteux et constitue une véritable émulsion graisseuse.

Ce que l'on sait sur les effets plus lointains de l'alimentation sur les globules, a surtout trait à l'hémoglobine. Une alimentation riche en azote fait hausser la

(1) Cette expérience démontre clairement que la diminution d'hémoglobine constatée au cours d'un grand nombre de maladies aiguës ne tient pas à l'inanition, mais à des causes plus profondes.

(2) Voy. Buntzen, *Maly's Jahresb.*, t. IX, p. 119, 1879, et J. Otto, *ibid.*, t. XVII, p. 136, 1887.

(3) Cités d'après Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 472.

(4) On a conclu de là que ce sang, devenu plus riche en oxygène, devait rendre plus facile la combustion des dépôts graisseux de l'organisme, et c'est cette observation qui est généralement invoquée en faveur des cures par *régime sec.*

(5) Pohl, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXV, p. 31, 1888.

(6) Hofmeister, *ibid.*, t. XIX, p. 30, 1885.

proportion d'hémoglobine contenue dans le sang. Le sang des carnivores est toujours plus riche en hémoglobine que celui des herbivores. Subbotin (1) a trouvé chez des chiens nourris de viande une moyenne de 13,75 p. 100 d'hémoglobine, et chez des chiens nourris de graisse et d'amidon, 11,05 p. 100 au 26e jour, et 9,52 p. 100 au 38e jour, tandis qu'après 38 jours de jeûne, un chien témoin en avait encore 13,33 p. 100. Au surplus, l'observation clinique démontre surabondamment que l'amélioration de l'alimentation a pour effet une augmentation rapide du taux de l'hémoglobine et du nombre des globules. L'influence que peuvent exercer les sels de fer dans cette régénération des globules, a été étudiée précédemment. (Voy. t. I, livre II, p. 135.)

L'influence du jeûne et de l'alimentation sur l'alcalinité apparente de l'acidité réelle du sérum a été étudiée précédemment. (Voy. p. 180.)

Landsteiner (2) n'a trouvé aucune différence sensible dans la composition des cendres du sang de deux lots de lapins nourris, le premier avec du lait de vache, le second avec du foin.

5. *Influence du climat, de l'altitude*, etc.

On possède un certain nombre d'observations sur les modifications que subit le sang sous l'influence des climats tropicaux. En ce qui concerne le nombre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine, des recherches assez nombreuses établissent nettement que ni l'un ni l'autre ne sont abaissés chez l'Européen qui vit depuis quelques années sous l'influence du climat tropical, en dépit de l'ensemble de signes bien connus (pâleur, diminution des forces physiques, etc...) que l'on résume sous l'expression d'anémie des pays chauds. Ainsi, M. Glogner (3), médecin à Sumatra, rapporte que chez 20 Européens bien portants, vivant aux Indes depuis un temps variant de 6 mois à 29 ans, la richesse globulaire allait de 4.080.000 à 5.840.000 (moyenne : 5.060.000) globules. Ces résultats sont confirmés par Marestang (4), van der Scheer, Eijkmann (5). Ce dernier n'a pas constaté de différence bien sensible entre le sang des indigènes et celui des Européens. Il s'est assuré en outre que le pouvoir colorant du sang, mesuré à l'hémomètre de Fleischl, se maintient également dans des limites normales. En ce qui concerne la densité, elle serait un peu abaissée, d'après Glogner (6), (de 1047,5 à 1057,5; moyenne : 1053,6, contre 1061, moyenne normale en Europe chez l'homme, d'après Hammerchlag), et cet auteur conclut de là à une *hypoalbuminose*, c'est à une diminution la proportion des albuminoïdes du plasma. Eijkmann, au contraire, a trouvé par la méthode de Schmaltz, une densité allant de 1054,9 à 1060,8 (moyenne 1057,4), chez 20 Européens qui vivaient à Sumatra depuis des laps de temps variant de 1 mois à 21 ans. Comme la densité moyenne

(1) Subbotin, *Zeitschr. f. Biol.*, t. VII, p. 185, 1871.
(2) Landsteiner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XVI, p. 13, 1891.
(3) Glogner, *Virchow's Arch.*, t. CXXVI, p. 109, 1891.
(4) Marestang, *Arch. de méd. nav.*, 1889, n° 2.
(5) Eijkmann, *Virchow's Arch.*, t. CXXVI, p. 113, 1891; Scheer, cité d'après Eijkmann, *loc. cit.*
(6) La méthode employée était celle de Hammerschlag. (Voy. p. 175.)

du sang chez le Malais indigène se trouva être d'autre part de 1057,5, Eijkmann conclut finalement que l'aspect anémié que prennent si rapidement les Européens, même bien portants, lorsqu'ils sont transportés dans un climat tropical, n'est pas dû à de l'hydrémie. Peut-être est-ce la quantité totale du sang dont dispose l'organisme qui est diminuée; peut-être aussi s'agit-il d'actions vaso-motrices. De nouvelles recherches s'imposent sur ce point.

Les climats d'*altitude* dont les effets thérapeutiques peuvent être mis si heureusement à profit, exercent une action très rapide sur la composition du sang. Déjà Bert avait constaté que le sang des animaux vivant sur les hauts plateaux de l'Amérique du Sud présente une capacité respiratoire considérable. Ce fait a été confirmé récemment par Viault (1), qui a trouvé chez les animaux, comme chez les hommes vivant à Morococha (Pérou), à 4.392 mètres d'altitude, une richesse globulaire très élevée (de 6.770.000 à 7.960.000 globules chez l'homme ; 9.000 000 chez une chienne; 6.000.000 chez un coq). C'est cette circonstance qui explique comment l'organisme peut, malgré la dépression considérable (H = 450^{mm}, à Morococha), maintenir dans le sang une quantité d'oxygène suffisante. Et, de fait, à Morococha, Viault a trouvé dans le sang artériel de deux moutons 13,16 p. 100 (A) et 13,30 p. 100 d'oxygène (ramené à 0° et 760^{mm}). La capacité respiratoire du sang A déterminée sur les lieux se trouva être de 17 p. 100. Cette adaptation de la composition du sang aux conditions de pression se fait très rapidement. Ainsi Viault a trouvé dans son propre sang, à Lima, 5.000.000 de globules, et à Morococha, au bout de 15 jours, 7.100.000, et, 8 jours après, 8.000.000. Les mêmes conclusions ressortent clairement d'expériences faites par Müntz (2), sur des lapins de garenne transportés au sommet du Pic du Midi, à 2.877 mètres d'altitude (H = 540^{mm}). La richesse du sang en matériaux solides et en fer, la densité et la capacité respiratoire sont considérablement augmentés. Cet effet se produit déjà au bout de quelques semaines, mais il paraît peu durable.

6. *Influence des saignées.*

On peut soustraire à un individu bien portant des quantités considérables de sang, près d'un quart de la masse totale sans qu'il se produise une diminution durable de la pression artérielle. Il arrive en effet que les petites artères se contractent et adaptent ainsi la capacité du système circulatoire à la moindre quantité de sang disponible. Une perte de sang plus considérable (un tiers ou la moitié de la masse totale), surtout si elle se produit rapidement, peut mettre un adulte vigoureux en danger de mort. Quant aux effets immédiats ou lointains que produisent les saignées sur la composition du sang, ils ont été l'objet d'un grand nombre de travaux et sont assez bien connus, au moins dans leur ensemble.

Un fait remarquable est la rapidité avec laquelle la saignée provoque une diminution du poids des matériaux solides, à tel point que la différence est déjà

(1) Viault, *Comptes rendus*, t. CXI, p. 917, 1891, et t. CXII, p. 295, 1891.
(2) Müntz, *Comptes rendus*, t. CXII, p. 298, 1891.

sensible entre la première et la dernière portion d'une même saignée (1). Cette diminution — dont on expliquera plus loin le mécanisme — paraît porter surtout sur les globules et l'hémoglobine, très secondairement sur la fibrine. Immédiatement après une saignée de 425gr de sang, représentant 0,5 p. 100 du poids du corps et 6,5 p. 100 de la masse totale du sang (celle-ci étant posée égale au 1/13e du poids du corps), J. Otto (2) a observé chez un adulte bien portant une diminution de 8,74 p. 100 du nombre des globules et 9,97 p. 100 dans la richesse en hémoglobine. La teneur en hémoglobine diminue donc plus rapidement que le nombre des globules, phénomène singulier qu'Otto a observé d'une manière constante chez le chien et le lapin, mais qui reste quant à présent inexplicable. D'après Lhéritier (3), des saignées successives amènent tout à coup une forte et subite diminution de la fibrine; mais à en juger d'après une expérience d'Andral et Gavarret, cette diminution n'est pas sensible à la suite des premières saignées. Ce qui augmente nettement à la suite d'une forte saignée, c'est la rapidité de la coagulation, phénomène qui s'explique probablement par la forte inspiration de lymphe produite par la déplétion du système sanguin et par l'introduction dans le sang, d'une plus grande quantité de globules blancs. La proportion de matières albuminoïdes du sérum ne paraît pas être atteinte.

La régénération du sang commence aussitôt après la saignée par une restitution très rapide du volume sanguin primitif. Dès les premières minutes qui suivent la soustraction de sang, le système circulatoire opère une véritable aspiration de liquide, qui se traduit par une diminution du résidu fixe du sang, de la richesse en hémoglobine et en globules, diminution si rapide qu'elle se manifeste au cours même de la saignée et que, d'après Vierordt (4), Lesser (5), la restitution du volume total du sang est complète au bout de la première demi-heure (6). Ces résultats confirment d'ailleurs dans leur ensemble, d'anciennes observations de Prévost et Dumas (7), d'Andral et Gavarret (8), de Nasse (9), de Zimmermann (10). La régénération des globules et de l'hémoglobine marche beaucoup plus lentement. Otto (11), qui a suivi ce phénomène avec beaucoup de soin, a observé sur un adulte bien portant, à la suite d'une saignée de 425gr de sang, les variations suivantes :

(1) Voy. plus bas la relation des expériences de Tolmatschef.

(2) J. Otto, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 58, 1885.

(3) Lhéritier, *Chimie pathologique*, p. 192.

(4) Vierordt, *Arch. f. physiol. Heilk.*, t. XIII, p. 259, 1854.

(5) Lesser, *Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch.* — Math.-Phys. Classe, 1874, I-II, p. 153.

(6) C'est sur cette observation que Buntzen et d'autres observateurs ont fondé une méthode de détermination de la masse totale du sang qui consiste à faire une numération de globules immédiatement avant et quelques heures après une saignée assez abondante (Buntzen, *Maly's Jahresb.*, t. IX, p. 119, 1879).

(7) Prévost et Dumas, *Ann. de Chimie et de Physique*, t. XXIII, p. 66, 1823.

(8) Andral et Gavarret, *ibid.*, (3), t. V, 323, 1842.

(9) Nasse, *Wagner's Handwörterb. d. Physiol.*, t. I, p. 208, 1842.

(10) Zimmermann, *Arch. f. physiol. Heilk.*, t. IV, p. 65, 1845, et t. V, p. 57, 1846.

(11) Otto, *loc. cit.*, p. 71. — Voy. aussi Hayem, *Le Sang*, p. 562.

	POIDS DU SUJET	NOMBRE des globules	RICHESSE en hémoglobine pour 100^{cc}
Immédiatement avant la saignée . . .	84^{kg},46	5.219.000	15^{gr},14
Une demi-heure après	83 ,87	4.762.000	13 ,63
1 jour après	84 ,30	4.681.000	13 ,41
2 —	84 ,35	4.836.000	13 ,82
3 —	84 ,40	4.988.000	14 ,26
4 —	84 ,42	5.220.000	14 ,42
5 —	84 ,52	5.225.000	14 ,56
6 —	84 ,66	5.216.000	14 ,84
7 —	84 ,78	5.221.000	15 ,10

Chez le chien et le lapin, Otto a obtenu des résultats analogues, et desquels il ressort que la diminution de la richesse en hémoglobine après la saignée est plus forte que celle qui atteint la richesse globulaire et que la régénération des globules se fait très rapidement et est terminé avant celle de l'hémoglobine. La différence est parfois sensible, puisqu'elle s'est élevée dans 3 expériences sur le lapin à 12 - 20 jours. En ce qui concerne la durée absolue de cette période de régénération, les différences individuelles paraissent être assez grandes. Zuntz a trouvé une fois, chez le chien, que des pertes de sang relativement plus grandes sont réparées, en ce qui concerne les globules, plus vite que des pertes moindres. Quoi qu'il en soit, l'observation clinique a montré depuis longtemps que chez des adultes robustes et bien nourris, des pertes de sang même considérables, sont facilement supportées et réparées très rapidement, en même temps que l'on observe fréquemment une augmentation sensible du poids du corps. Même des saignées répétées, à condition qu'elles ne soient ni trop rapprochées, ni trop abondantes, sont réparées avec facilité, ainsi que le démontrent les relations des anciens médecins, à l'époque où l'abus de la saignée était d'une pratique constante. Tolmatschef (1) a d'ailleurs montré par une expérience devenue classique, dont les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous, que l'on peut, dans l'espace d'environ 60 jours, soustraire à un chien, par des saignées successives, une quantité de sang à peu près égale à la masse totale de sang que l'animal possédait au début de l'expérience.

(1) Tolmatschef, *Hoppe-Seyler's Med. chem. Untersuch.*, Tübingen, 1866-70, 3e fascicule, p. 400.

SAIGNÉE	JOUR de la saignée	POIDS de l'animal avant chaque saignée	POIDS de chaque saignée	RAPPORT du poids de sang extrait au poids du corps (en centièmes)	RICHESSE CENTÉSIMALE en hémoglobine du sang extrait	
					1re portion	2e portion
1	0	11,53	214	1,8	11,8	10,1
2	18	12,14	229	1,8	13,2	11,1
3	38	13,60	152	1,1	14,0	12,1
4	53	14,17	400	2,8	13,5	13,0
5	63	17,30	342	1,9	13,1	12,0
6	70	16,60	309	1,8	12,6	11.8
—	82	15,88	507	3,1	—	—

En ce qui concerne le mécanisme de la régénération, Hayem (1) a montré, chez le chien, qu'immédiatement après la saignée, le nombre des hématoblastes (plaquettes sanguines de Bizzero) diminue comme celui des globules, mais peu après — souvent après un jour déjà — il se relève brusquement (*crise hématique ou hématoblastique* de Hayem), puis il s'abaisse peu à peu, en même temps que l'on voit la richesse globulaire se relever vers la normale par des poussées successives (2). L'examen microscopique montre, d'autre part, durant la période de régénération des globules rouges, que la proportion des globules nains et des petits globules est considérable, et ce phénomène apparaît surtout nettement lorsque, par des saignées répétées, on fatigue le pouvoir de réparation de l'organisme. On trouve alors dans le sang, comme dans les cas d'anémie chronique spontanée, un nombre considérable d'hématoblastes et de globules nains et petits qui ne se transforment que péniblement en globules adultes.

S. Torup (3) a étudié la reproduction des matières albuminoïdes du sang, chez des chiens maintenus à jeun et chez lesquels le sang soustrait par saignée, était aussitôt remplacé par de l'eau salée à 7 p. 100. Au bout de quelques jours on constatait une augmentation de la quantité — non seulement relative, mais encore absolue — de matières albuminoïdes contenues dans le sang. L'augmentation a été dans un cas, de 20 - 29gr, dont 6 - 10gr attribuables aux matières albuminoïdes du sérum. Les chiens étant à jeun, S. Torup conclut que les matières albuminoïdes du sang ne proviennent pas des peptones resorbées par le tube digestif.

(1) Hayem, *Le Sang*, p. 162.

(2) D'après Quincke, lorsque des chiens, soumis à des saignées répétées, puis revenus à leur état normal, sont sacrifiés peu après, on ne trouve plus dans leur rate, leur moelle osseuse et leurs cellules lymphatiques, les pigments ferrugineux et les albuminate de fer qui sont contenus à l'état normal dans ces organes. Ces combinaisons, véritables réserves de fer, ont été entièrement consommées par l'organisme obligé de faire face à une régénération trop rapide de ses globules. (Quincke, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 22, 1883.)

(3) S. Torup, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, t. XL, p. 413, 1889.

7. *Transfusion du sang* (1).

D'après Landois, les premières tentatives d'échange direct du sang d'un individu à un autre, de vaisseau à vaisseau, remontent à l'époque de Cardanus (1556). Plus tard, en Angleterre, en 1638, à la suite de la découverte de la circulation, Potter eut le premier l'idée d'opérer la transfusion, que le physicien Boyle et l'anatomiste Lower (1665), réalisèrent un grand nombre de fois sur des animaux (2). Deux ans après, J.-B. Denis (3) pratiquait, à Paris, avec succès, la transmission directe du sang d'agneau dans les veines d'un malade de 15 à 16 ans, épuisé par vingt grosses saignées. Mais comme de nouvelles tentatives furent fréquemment suivies d'accidents graves, souvent mortels, la transfusion fut en général abandonnée pendant le siècle dernier, et ce n'est qu'à partir de 1830, environ, que la question a été reprise et soumise à une expérimentation physiologique très étendue.

Les premiers essais ont montré que la transfusion directe, de veine à veine, entre individus de la *même espèce*, est en général bien supportée, puis Prévost et Dumas (4), Diffenbach (5), firent voir que la transfusion du sang défibriné, peut procurer à l'organisme récepteur les mêmes avantages, et, de plus, qu'elle met à l'abri du danger des coagulations fibrineuses, toujours à craindre dans la transfusion directe (6). Mais, d'autre part, la transfusion du sang défibriné, ayant été suivie dans un certain nombre d'expériences (7) de transsudations sanguines dans le poumon, l'intestin, la transfusion directe fut de nouveau recommandée (8). Enfin, Ponfick (9), Worm-Müller (10), s'efforcèrent de démontrer que la transfusion du sang défibriné et la transfusion directe, lorsqu'elles sont bien conduites, sont également inoffensives et procurent à l'organisme récepteur les mêmes avantages. Il paraît cependant démontré que l'injection de sang défibriné peut provoquer des accidents graves. Armin Köhler (11) a observé que si l'on fait une saignée à un lapin et qu'on lui injecte dans les veines le sang ainsi obtenu après l'avoir défibriné, on provoque des coagulations étendues et mortelles. Ce fait peut s'expliquer en admettant que le sang défibriné contient un excès de ferment de la fibrine capable de provoquer la coagulation du fibrinogène du sang

(1) Pour l'historique de cette question voy. : Landois, *Die Transfusion des Blutes*, Leipzig, 1875. — Rollet, *Physiol. d. Blutes*, etc., in *Hermann's Handbuch. d. Physiol.*, t. IV, 1re partie, p. 141. — E. von Bergmann, *Die Schicksale der Transfusion im letzten Decennium*, Berlin, Hirschwald, 1883.

(2) Cité d'après Landois, *Traité de Physiologie*, trad. française de Moquin-Toudon, Paris, 1892, p. 180.

(3) J.-B. Denis, *Philosophical transact.*, 1867, n° 27, 22 juillet.

(4) Prévost et Dumas, *Ann. de Chim. et Phys.*, t. XVIII, p. 294, 1821.

(5) Diffenbach, *Die Transfusion des Blutes* Berlin, 1828.

(6) J. Müller, *Handb. d. Physiol.*, t. I, p. 137, 1835. — Bischoff, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1835, p. 347. — Panum, *Virchow's Arch.*, t. XXVII, p. 240 et 433, 1863, et t. LXIII, p. 1, 1875.

(7) Magendie, *Leçons sur le sang*, Paris, 1838.

(8) Mittler, *Sitzungsber. d. Wien. Acad.*, t. LVIII (2), p. 895, 1868.

(9) Ponfick, *Virchow's Arch.*, t. LXII, p. 273, 1874.

(10) Worm-Müller, *Transfusion u. Plethora*, Christiania, 1875, p. 64.

(11) A. Köhler, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1877.

de l'animal récepteur. Mais on sait aussi par les expériences d'Al. Schmidt et de ses élèves, qu'il faut des solutions de ferment de la fibrine extrêmement concentrées pour provoquer des coagulations mortelles (1) (voy. p. 155). Et, d'autre part, il semble bien que les accidents observés par A. Köhler ne sont pas un phénomène constant. Forster (2), après avoir observé chez le chien dans deux transfusions de sang défibriné, des accidents mortels très rapides, prit la précaution de filtrer le sang deux fois de suite, à travers un linge fin, avant de l'injecter; et dans ces conditions, les animaux ne presentèrent aucun signe de malaise, ni aucun phénomène anormal du côté des urines. Landerer (3) a montré enfin que l'on peut parer au danger provenant de la présence du ferment de la fibrine dans le sang défibriné, en mélangeant ce dernier à cinq volumes d'eau salée, préalablement saturée d'acide carbonique. Dans ces conditions, la transfusion n'est suivie d'aucun accident. La transfusion du sang total de veine à veine semble, en définitive, exposer à un moindre danger que celle du sang défibriné. Le point important est ici d'éviter les coagulations pendant le trajet d'une veine à l'autre. Wright (4), mettant à profit les observations d'Arthus (voy. p. 160), recommande de recevoir le sang à transfuser dans le dixième de son volume d'une solution d'oxalate de sodium à 1 - 2 p. 100. Le sang reste ainsi parfaitement liquide et a pu être injecté à des chiens sans aucun accident.

Lorsque le sang injecté provient d'un animal de la même espèce, on constate que les nouveaux globules paraissent conserver entièrement leurs fonctions, même lorsque le sang est défibriné par le battage (Prévost et Dumas), et c'est surtout à leur présence que l'on doit attribuer les bons effets obtenus par la transfusion, car les autres matériaux du sang injecté se détruisent ou s'éliminent assez rapidement. Au bout de 2 à 3 jours, d'après Worm-Müller, le sang est revenu à son volume primitif, l'excès d'eau s'étant éliminé par le rein. Les albuminoïdes apportés par le sérum du sang injecté sont éliminés sous la forme d'urée, car un chien à jeun excrète, après injection de sang dans les veines, beaucoup plus d'urée qu'après introduction de la même quantité de sang dans le tube digestif (Tschiriew) (5), ou qu'après injection de sérum dans les veines (Forster) (6), (Landois). Le bénéfice en globule est au contraire durable. On en a constaté la réalité en comparant le pouvoir colorant (Lesser) (7), ou la richesse globulaire du sang primitif (Worm-Müller) (8), du sang injecté et du sang modifié par transfusion. Tschiriew a constaté chez un chien soumis à des expériences de transfusion, que le bénéfice en globules est encore sensible 12 et 22 jours après l'injection : car le poids total des matériaux solides se trouvait encore considérablement augmenté, alors que le résidu fixe du sérum était re-

(1) Des injections de sérum produiraient également des accidents (Rollet, *loc. cit.*), fait qui est contesté par Albertoni (*Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 128, 1877).

(2) Forster, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XI, p. 496, 1875.

(3) Landerer, *Arch. f. exp. Path.*, t. XV, p. 426.

(4) Wright, *Brit. med. Journ.*, décembre 1891.

(5) Tschiriew, *Maly's Jahresb.*, t. V, p. 227, 1875.

(6) Forster, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XI, p. 496, 1875.

(7) Lesser, *Ber. d. säch. Ges. d. Wiss.*, t. XXVI, p. 166, 1874.

(8) Worm-Müller, *Transfusion u. Plethora*, Christiania, 1875, p. 9.

devenu, très vite, sensiblement le même qu'avant la transfusion. D'ailleurs ce fait de la conservation des globules injectés explique bien la restauration puissante obtenue souvent en clinique à la suite de transfusions de sang heureusement conduites. On peut même de la sorte provoquer expérimentalement une véritable polyhémie par transfusion. Worm-Müller, Lesser, ont montré en effet que grâce à la dilatation des capillaires, le système circulatoire peut loger un surplus considérable de sang — jusqu'à 82-83 p. 100 de la masse normale — sans élévation sensible de la pression artérielle et sans accidents. Ce n'est que pour une dose de 143 p. 100 et au delà, que les accidents graves apparaissent (Worm-Müller). Les transfusions copieuses sont suivies de perte d'appétit et d'une tendance à la production d'hémorrhagies dans les muqueuses. Chez l'homme, on constate 15 à 30 minutes après la transfusion, une réaction fébrile plus ou moins intense.

D'après les expériences de Milne Edwards (1), de Landois (2), la transfusion du sang provenant d'une espèce très voisine, est suivie des mêmes effets que l'introduction du sang provenant de la même espèce animale. Le cheval et l'âne, le chien et le renard, le lapin et le lièvre, peuvent sans inconvénient échanger leur sang. Il n'en va pas de même lorsqu'on injecte à un animal des quantités notables de sang provenant d'un autre animal d'une espèce très différente. Il se produit dans ces conditions de l'hémoglobinémie (dissolution de l'hémoglobine dans le plasma), de l'hémoglobinurie (3), des transsudations sanguinolentes dans les cavités céreuses, dans les bronches, dans l'intestin, des accès de suffocation et même la mort par asphyxie. La cause de ces accidents réside principalement dans la dissolution des globules du sang de l'animal par le sérum (ou le plasma), du sang transfusé ou inversement. La résistance des globules vis-à-vis du sérum d'un sang étranger est très variable. Ceux du lapin sont très peu résistants. Ceux du chien le sont au contraire beaucoup plus; aussi cet animal supporte-t-il la transfusion du sérum de mouton, de bœuf, de cheval, sans présenter d'accidents sérieux. Cette destruction peut être très rapide; elle est terminée au bout de quelques minutes pour les globules de lapin ou d'agneau introduits dans le sang de chien. Le sang de mouton se détruit très rapidement au contact du sang humain. L'hémoglobine dissoute est en partie transformée en matières colorantes biliaires. L'excès s'élimine en nature par les urines. Mais cette hémoglobinémie a d'autres conséquences plus graves, qui sont des coagulations étendues provoquées par la dissolution du stroma des globules rouges eux-mêmes ou par la destruction des globules blancs, dont l'hémoglobine détermine la dissolution. En outre, avant de se dissoudre, les globules s'agglutinent en petits amas visqueux qui obstruent les capillaires, d'où la coloration bleuâtre de la peau, la dyspnée, la rupture de petits vaisseaux dans les bronches, les engorgements dans les canalicules du rein, etc. (4).

Cette action *globulicide* du sérum, a été rapprochée par Daremberg (5), de l'action bactéricide. Elle disparaît entièrement lorsqu'on chauffe le sérum con-

(1) Milne Edwards, *Leçons sur l'anat. et la physiol. comparée*, Paris, 1857, t. I, p. 326.
(2) Landois, *Beiträge zur Transfusion des Blutes*, Leipzig, 1878, p. 20.
(3) Ponfick, *loc. cit.*
(4) Landois, *Traité de Physiol.*, p. 182.
(5) Daremberg, *Semaine médicale*, 1892, n° 51.

sidéré pendant 5 minutes à 50-60°; les globules étrangers se conservent alors aussi bien dans le sérum, ainsi transformé, que dans leur propre sérum.

On a préconisé aussi l'injection du sang dans les cavités séreuses et notamment dans le péritoine. On constate, il est vrai, à la suite de ces injections, une augmentation du nombre des globules dans le sang (1); mais Hunter a montré qu'il s'agit, là surtout, d'un phénomène de concentration du sang dû à des exsudations séreuses dans la cavité péritonéale (2).

(1) Voy. Bizzozero et Golgi, *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 169. — Obalenski, *Jahresb. über die gesammte Medicin*, t. I, p. 315, 1880. — Maas, *Ueber intraperitoneale Transfusion*, Königsberg, 1881.

(2) Hunter, *Journ. of Physiol.*, t. XI, p. 115; *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 89, 1880.

CHAPITRE VI.

ALTÉRATIONS PATHOLOGIQUES DU SANG.

Les premières recherches précises sur la chimie pathologique du sang coïncident avec cette renaissance des doctrines humorales qui, préparée par les grandes découvertes de Lavoisier en chimie et en physiologie, s'est affirmée en France de 1830 à 1845. A cette époque, la pathologie, lasse du solidisme de Broussais et des exagérations de cette école, cherchait des voies nouvelles, et, sous l'influence des progrès de la chimie animale, revenait peu à peu à des théories franchement humorales. L'hématologie pathologique surtout bénéficia de cette nouvelle orientation des idées. C'est l'époque des belles recherches de Denis, de Becquerel et Rodier, d'Andral et Gavarret sur la composition du sang à l'état normal et pathologique, et il faut se reporter aux publications d'il y a cinquante ans pour se rendre compte de l'enthousiasme avec lequel furent accueillis ces travaux, premières bases positives d'une théorie humorale vraiment scientifique. On sait combien a été courte cette résurrection de l'ancien humorisme, ainsi rajeuni par les découvertes de la chimie pathologique, mais que l'invasion triomphante du microscope dans les sciences médicales et le développement rapide et brillant de la pathologie cellulaire devaient si promptement étouffer. Aussi bien l'anatomie pathologique allait offrir aux doctrines médicales, et pour une période de près de quarante ans, une base autrement solide que cet humorisme uniquement appuyé sur une chimie pathologique à ses débuts, et par suite encore si hésitante et si incomplète dans ses affirmations.

Aujourd'hui, sans méconnaître l'importance des données morphologiques, la médecine est revenue visiblement à des doctrines humorales. L'altération morphologique des éléments cellulaires cesse d'être considérée comme le signe unique et la cause première de l'accident pathologique.

Nous concevons clairement que l'état pathologique ne se traduit pas nécessairement par une altération morphologique, et que longtemps avant de marquer son état de souffrance par des modifications extérieures, visibles au microscope, une cellule peut être atteinte dans sa physiologie, c'est-à-dire dans sa nutrition, dans ses échanges avec le milieu intérieur, et, par suite, que les altérations chimiques de ce milieu peuvent, dans certains cas, constituer le premier facteur pathologique. Par là, l'étude chimique des humeurs, nécessairement reléguée au second plan par les conceptions purement anatomo-pathologiques de nos prédécesseurs, a repris une importance nouvelle. D'autre part, les doctrines microbiennes, qui cependant ne paraissaient pas au premier abord destinées à favoriser les progrès de la chimie animale, sont venues, elles aussi, rajeunir l'intérêt de ces recherches. On sait, en effet, l'importance considérable qu'a prise aujourd'hui la question du chimisme des humeurs dans toute la pathologie des maladies infectieuses, et le lien chaque jour plus étroit qui nous est révélé entre la constitution chimique des humeurs et le mécanisme de l'infection, de l'immunité naturelle ou artificielle, de la vaccination. Enfin les travaux de Gautier sur les leucomaïnes, ceux de Bouchard sur les altérations de la nutrition et les auto-intoxications, sont venus élargir encore le champ des doctrines humorales et ont contribué, à leur tour, à rendre à l'étude chimique des humeurs, et spécialement à celle du sang, l'importance qu'elle avait prise un instant avant le triomphe de la pathologie cellulaire.

Nous étudierons, dans ce chapitre, les altérations du sang :

1° Dans *les maladies du sang* (anémie, leucémie);

2° Dans *les troubles de la nutrition* (rhumatisme, goutte, diabète, obésité), — exposé auquel nous rattacherons le peu que l'on sait sur la dyscrasie du sang dans le scorbut, le purpura, etc.;

3° Dans *les maladies fébriles* et *les affections infectieuses* (pneumonie, tuberculose, fièvre typhoïde, fièvres éruptives, choléra, etc.);

4° Dans *les maladies avec lésions organiques diverses* (maladies du rein, du cœur, du foie, etc.).

§ I. Maladies du sang.

1. *Anémies.*

On sait, depuis longtemps, que dans les diverses formes de l'anémie, le sang est surtout atteint dans ses corpuscules rouges, mais ce n'est que tout récemment que les travaux de Duncan, de Malassez et surtout les recherches considérables de Hayem (1), ont établi que ces altérations portent à la fois sur la qualité et la quantité des hématies.

La diminution du poids des globules rouges au cours de l'anémie, a été

(1) Voy. le travail très étendu de Hayem, *Du Sang et de ses altérations pathologiques*, Paris, 1889, pp. 403, 614, etc.

reconnue dès les premières recherches de Becquerel et Rodier (1), d'Andral et Gavarret. Le poids des globules secs tombe, d'après Becquerel et Rodier, à 100-120 p. 1000 dans l'anémie du premier degré, à 80 p. 1000 dans l'anémie d'intensité moyenne, à 40-80 p. 1000 dans l'anémie profonde. Corrélativement, le poids du fer se trouve considérablement abaissée, soit dans un cas, à $0^{gr},319$ p. 1000, au lieu de $0^{gr},55$. A cette diminution s'ajoutent des changements dans les *caractères anatomiques*, et surtout dans le *pouvoir colorant* des hématies. Le globule rouge qui, à l'état normal, peut être considéré, approximativement, comme un étalon coloré constant, ne conserve pas cette fixité à l'état pathologique, comme le croyait Welcker, et cette modification constitue un des caractères les plus importants du sang dans l'anémie.

Tandis que le *diamètre* moyen des globules normaux est, d'après Hayem, de 7µ,5, on voit ce diamètre tomber, dans l'anémie, à 7µ, à 6µ,5, à 6µ et même au-dessous. A côté de ces petits globules apparaissent un nombre variable de globules géants d'un diamètre de 10, 12 et même 14µ. Ces variations de diamètre, même lorsqu'elles paraissent légères, ont une influence considérable. Hayem a calculé que si l'on admet que le globule normal de 7µ,5 représente un volume d'environ $66\mu^{cc}$, celui de 7µ n'a plus qu'un volume de $57\mu^{cc}$, celui de 6µ,5 un volume de $49\mu^{cc}$ et celui de 5µ un volume de $42\mu^{cc}$. On peut se rendre compte de la sorte que lorsque le diamètre des globules descend à 6µ,5, 100 globules d'un tel sang ne valent plus que 65 globules normaux, et comme le pouvoir colorant de chaque globule est en outre considérablement affaibli, on voit immédiatement combien la valeur individuelle de chaque globule peut s'abaisser considérablement au-dessous de la normale.

Le *nombre* des globules peut présenter dans l'anémie une diminution énorme. Dans l'anémie intense on le trouve, d'après Hayem, oscillant entre 4.000.000 et 800.000 globules, et dans les cas d'aglobulie extrême, il tombe au-dessous de 800.000 globules. Laache (2) signale des cas d'anémie pernicieuse avec 360.000 globules et où la reconstitution du sang put être obtenue.

La *forme* des globules dans les cas d'anémie est souvent allongée, leur consistance paraît diminuée. Mais ce qui frappe surtout dans l'examen d'une préparation microscopique de sang d'anémique, c'est le caractère déjà signalé plus haut, de l'irrégularité des dimensions globulaires.

Les globules paraissent en outre plus ou moins décolorés. Cette diminution du *pouvoir colorant* d'abord signalée par Duncan, est aujourd'hui bien établie grâce aux travaux de Malassez, Hayem, Laache, etc. Elle apparaît nettement lorsqu'on compare le pouvoir colorant et la richesse globulaire du sang anémique à ceux du sang normal (voy. p. 185 et 186). Ainsi dans un cas de chlorose avec anémie au 3e degré (voy. plus bas), Hayem a obtenu les chiffres suivants :

Nombre de globules rouges par millimètre cube. . . .	N = 2.900.000
Puissance colorante exprimée en globules sains	R = 1.507.000
Valeur individuelle de chaque globule	G = 0,52

Mais il peut arriver aussi, dans les cas d'anémie intense, que la valeur indi-

(1) Becquerel et Rodier, *Traité de chimie pathol.*, Paris, 1854, p. 50.
(2) Laache, *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 139, 1883.

viduelle de chaque globule atteint, et, dans certains cas, dépasse même légèrement l'unité, par suite de la présence d'un grand nombre de globules géants. Laache (*loc. cit.*) a vu dans l'anémie pernicieuse la valeur individuelle des globules s'élever jusqu'à 4,08. Ajoutons que les dosages directs d'hémoglobine confirment les résultats fournis par l'étude du pouvoir colorant du sang. La richesse du sang en matière colorante tombe fréquemment à 6-7 p. 100, et même au-dessous.

Notons encore, d'après Hayem (1), les signes principaux qui caractérisent les divers degrés d'anémie. Au *premier degré*, il peut y avoir simplement aglobulie légère, mais le globule a conservé sa valeur normale. C'est l'*oligochromémie* des auteurs sans *oligocithémie*. Il peut arriver aussi que cette valeur est diminuée (*oligocithémie*); les valeurs de G oscillent entre 0,90 et 0,65, tandis que le nombre des globules est parfois supérieur à celui qu'exprime la puissance colorante du sang. Au *second degré*, dans l'anémie d'intensité moyenne, le diamètre moyen des éléments tombe à 7μ ou 7μ,5, leur nombre oscille entre 5 et 3 millions et la valeur de G entre 0,30 et 0,80 (moyenne 0,50). Les globules géants sont rares; les petits globules sont nombreux et finalement la caractéristique de l'état pathologique, malgré des différences individuelles, paraît être l'impossibilité, pour les globules jeunes, d'atteindre leur développement parfait. Au *troisième degré*, dans l'aglobulie intense, N oscille entre 4.000.000 et 800.000, R entre 2.000.000 et 800.000; mais G, par suite de la présence d'un nombre croissant de formes géantes, peut atteindre et même dépasser l'unité. Enfin le *quatrième degré* ou *aglobulie extrême*, est caractérisé par l'extraordinaire diminution du nombre des globules qui tombent à 800.000 et au-dessous. R est représenté par un chiffre maximum de 800.000, G oscille entre 0,88 et 1,70 (Hayem), il s'élève même à 4 (Laache). L'irrégularité des dimensions globulaires devient frappante. Les altérations des globules blancs en qualité et en nombre sont exceptionnelles et ne se rencontrent que dans les cas graves. D'après Hayem, ces globules sont parfois, dans l'anémie intense, teintés d'un peu d'hémoglobine (*surcharge en hémoglobine*) (2).

Ces diverses phases s'observent dans la *chlorose*, c'est-à-dire dans l'anémie des jeunes filles. Dans la *chlorose tardive* où d'autres états pathologiques viennent le plus souvent se greffer sur la chlorose primitive, les phénomènes peuvent être plus compliqués; mais en ce qui concerne les altérations du sang dont l'étude rentre dans le cadre de cet ouvrage, nous n'avons rien de spécial à ajouter. Nous en dirons autant des *chloro-anémies*, terme général dans lequel Hayem comprend les cas de chlorose se compliquant à un moment donné de leur évolution — laquelle peut être fort longue — d'une autre maladie, capable par elle-même de produire de l'anémie, ou ceux au contraire où l'on voit la chlorose survenir plus ou moins tardivement à l'occasion ou dans le cours de diverses maladies (chloro-anémie tuberculeuse, syphilitique, etc.). Les valeurs de N, de R et de G sont ici très variables (3). Enfin, les caractéristiques de l'*anémie pernicieuse* sont l'énorme diminution de N et l'augmentation de G déjà citées plus haut.

Sous ces diverses formes cliniques se retrouve donc un symptôme constant, qui

(1) Hayem, *loc. cit.*, p. 410.
(2) Hayem, *Du Sang*, etc., pp. 383 et 417.
(3) Voyez le travail de Laache, *loc. cit.*

est l'*aglobulie* ou mieux l'*hypoglobulie*, qui ne peut résulter que d'une diminution dans la formation ou d'une destruction exagérée des éléments anatomiques du sang. Dans certains cas, on ne trouve, d'après Hayem, aucune preuve d'une destruction exagérée des hématies : il y a alors *aglobulie simple*. Chez d'autres malades, il se fait au contraire une destruction de globules hors de toute proportion avec la quantité d'éléments formés (*anémie par déglobulisation*), et ce phénomène paraît jouer le rôle le plus important. En effet le sang des chlorotiques est, à la vérité, quelquefois assez pauvre en hématoblastes, mais cet état n'est durable que dans les cas extrêmes. Le traitement, une bonne hygiène suscite facilement des poussées hématoblastiques qui indiquent, selon Hayem, que la fonction de régénération des globules a conservé une activité suffisante. Au contraire la destruction des hématies paraît, dans certains cas, s'opérer avec une intensité et une rapidité extraordinaires, comme si la malade était atteinte d'hémorragies multiples et intenses. Corrélativement on observe dans la chlorose une urobilinurie d'origine hématique, d'après Hayem et Winter (1), et ces décharges urobiliques correspondraient, d'après ces observateurs, avec des phases de destruction globulaire intense.

On a essayé, dans ces derniers temps, d'établir une relation entre la réaction du sang et les phénomènes de déglobulisation. E. Graeber a signalé le premier ce fait que chez les chlorotiques présentant l'oligochromémie sans oligocithémie sensible, le titre alcalimétrique est notablement augmenté. E. Peiper, Rumpf confirment ce fait. Dans une période ultérieure de la maladie, lorsque la chlorose aboutit à l'état *anémique* franc, le titre hémo-alcalimétrique s'abaisse au point que l'alcalinité devient à peine sensible (de Rienzi et Marotta, Mya et Tassinari, Rumpf) (2). Il serait sans doute prématuré de conclure de ces faits que le sérum du sang des chlorotiques possède vis-à-vis des globules rouges un pouvoir de destruction dû à l'exagération de l'alcalinité de ce liquide. Ce pouvoir globulicide paraît pourtant réel. Maragliano et Castellino l'ont constaté directement en mettant du sérum de chlorotiques en contact avec des globules de sang normal. Mais les expériences de Daremberg, celles de Büchner semblent bien montrer que l'alcalinité ne joue ici, de toute façon, qu'un rôle secondaire (voy. p. 218 et 125) (3).

Cette déglobulisation, qui est surtout intense dans l'*anémie pernicieuse progressive*, se passerait, d'après W. Hunter (4) et Mott (5), non pas dans tout l'arbre circulatoire, mais probablement dans le foie, qui, dans cette affection, présenterait les caractères suivants : 1° une richesse extraordinaire en fer ; 2° la présence de quantités exagérées de pigment dans les cellules hépatiques ; 3° la production d'une dégénérescence graisseuse du centre des lobules et portant à

(1) Hayem, *Du Sang*, etc., p. 732.

(2) Voy. plus loin, p. 230, 232, etc., ce qui est relatif à la discrasie acide du sang dans les maladies par ralentissement de la nutrition. D'après von Jaksch, le sang des anémiques contient de fortes proportions d'acide urique (*Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 442, 1891).

(3) Voy. pour de plus amples détails, comme aussi pour la bibliographie de cette question : R. Drouin, *Thèse*, Paris, 1892, p. 129 et suiv.

(4) W. Hunter, *The lancet*, 1888, p. 654. — Ce travail contient la bibliographie des travaux antérieurs. — Voy. aussi Hayem, *Du Sang*, etc., p. 764.

(5) Mott, *The lancet*, 1889, p. 520, et 1890, p. 287.

peu près sur le tiers de chaque lobule. Ces mêmes altérations se retrouveraient après l'injection de toluylènediamine, un des dissolvants les plus redoutables du globule sanguin que nous connaissions. De plus, après l'intoxication par la toluylènediamine, on retrouve dans l'urine de petits amas globuleux jaunâtres tout à fait semblables à ces amas de pigments que l'on trouve dans certains cas d'anémie pernicieuse aiguë accumulés dans les tubes contournés du rein. Enfin l'urine contient un excès d'urobiline. Pour Hunter, la destruction des globules serait due à l'action d'un poison de nature infectieuse et qui serait résorbé par la surface intestinale.

En ce qui concerne le *traitement* de la chlorose, les préparations martiales, aidées par les mesures hygiéniques convenables sont restées le médicament par excellence de cette affection, bien que l'intervention *directe* du fer dans le phénomène de la reconstitution du globule ait été fortement contesté (voy. plus haut, t. I, p. 135). Notons seulement ici que la quantité de fer à fournir à l'organisme est parfois considérable. Si l'on compte chez un adulte environ 3^{gr} de fer dans la masse totale du sang, on voit, d'après ce qui précède, que la quantité de fer que les globules doivent fixer est de 1^{gr},50 environ dans les cas ordinaires, et de 1^{gr},75 à 2^{gr},25 et même 2^{gr},50 lorsque l'anémie est intense. Sous l'influence du traitement ferrugineux (1), on voit, d'après Hayem, les hématoblastes très abondants dans le sang des chlorotiques diminuer peu à peu, tandis que le nombre des globules rouges augmente. Au début du traitement les formes jeunes sont très nombreuses, puis les globules se régularisent et acquièrent peu à peu la valeur normale. Quant aux globules géants, ils disparaissent de bonne heure.

Nous donnons ci-après un tableau résumant les résultats obtenus par Andral et Gavarret dans 12 analyses de sang portant sur 9 cas de chlorose (2) :

1.000 parties de sang contiennent :

	EAU	MATIÈRES solides	FIBRINE	GLOBULES secs	RÉSIDU SOLIDE du sérum
Maximum.	868,7	181,3	3,6	95,7	100,9
Minimum.	818,5	131,5	2,1	38,7	75,4
Moyenne	853,2	146,8	2,9	56,7	88,0

Le tableau suivant donne la composition moyenne du sang de six jeunes filles chlorotiques (Becquerel et Rodier) :

Densité du sang défibriné	1.045,8
Densité du sérum	1.028,1
Eau.	828,1
Matières solides	171,8
Fibrine.	3,4

(1) On sait que, pour Hayem, le ferrugineux par excellence est le protoxalate de fer.

(2) Voy. aussi une analyse de sang d'anémique, in Krüger, *Petersb. med. Wochenschr.*, 1892, n° 21.

Graisses	1,5
Albumine	72,1
Globules sec	86,0
Matières extractives et sels	8,8

Enfin Andral et Gavarret ont fait des analyses de sang avant et après le traitement de l'anémie par le fer. Voici les résultats qu'ils ont obtenus dans deux cas :

100 parties de sang contiennent :

I

	Avant l'administration du fer.	Après l'administration du fer.
Eau	166,7	818,5
Fibrine	3,0	2,5
Globules secs	46,4	95,7
Résidu sec du sérum	83,9	83,3

II

Eau	852,8	831,5
Fibrine	3,5	3,3
Globules secs	49,7	64,3
Résidu sec du sérum	94,0	100,9

2. *Leucocythémie.*

Cette affection est principalement caractérisée par une énorme augmentation de la proportion des globules blancs du sang. Au lieu de un globule blanc pour 350 globules rouges, on en trouve jusqu'à 1 pour 20 ou 1 pour 6 et même 1 pour 3. Les globules blancs sont également augmentés en nombre, par rapport aux hématies, mais en proportions beaucoup moindre dans l'anémie chronique, pendant la grossesse et dans beaucoup d'affections inflammatoires. On dit dans ce cas qu'il y a *leucocytose*, et l'on réserve l'appellation de *leucémie* ou *leucocythémie* pour les cas où la proportion des leucocytes est d'au moins 1 p. 20. La leucocythémie est, en général, accompagnée d'une forte hypertrophie de la rate ou d'un gonflement de toutes les glandes lymphatiques ou encore d'altérations de la moelle des os (Neumann).

Le sang du leucocythémique est appauvri en globules rouges et en matière colorante (1). Il contient, d'autre part, comme l'a montré d'abord Scherer (2), des bases xanthiques (xanthine, hypoxanthine), des acides gras, de l'acide lactique (voy. p. 103). Kossel (3) a trouvé dans le sang d'un leucémique 0,104 p. 100

(1) Quincke, *Arch. f. path. Anat.*, t. LIV, p. 537. (Voy. cependant les résultats différents de Laache, *Maly's Jahresb*,, t. XIII, p. 142, 1883.) Cette destruction des globules rouges expliquerait l'accumulation de fer que l'on observe corrélativement dans le foie, la rate, la paroi intestinale (Quincke, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXV, p. 567, 1880, et t. XXVII, p. 194, 1880).

(2) Scherer, *Verhandl. d. Wurzb. phys. med. Gesellsch.*, t. II, p. 321, et t. VII, p. 123.

(3) Salkowski, *Virchow's Arch.*, t. LII, p. 58, 1871. — Landwehr et Boekendahl, *ibid.*, LXXXIV, p. 561, 1881. — Salomon, *Du Bois-Reymond's Arch.*, 1876, p. 762. — Andral, *Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med.*, 1875, n° 29. — Mosler et Körner, *Virchow's Arch.*, t. XXV, p. 142,

d'hypoxanthine, tandis que le sang normal n'en contient que des traces. Ces bases xanthiques, comme aussi la lécithine que le sang du leucémique contient en excès, sont évidemment des produits de dédoublement de la nucléine des globules blancs, et il n'est donc pas surprenant de les trouver accompagnées de proportions considérables d'acide phosphorique en combinaison organique. Kossel a trouvé dans le sang d'un leucémique 51,6 d'acide phosphorique nucléinique pour 100 d'acide phosphorique total, tandis que le sang normal n'en contient que des traces (*loc. cit.*)

En ce qui concerne l'acide urique que les leucémiques éliminent par les urines en proportions si considérables (jusqu'à 4 et 5gr en 24 heures), ce corps a été vainement recherché dans le sang par Salkowski (*loc. cit.*), Landwehr et Bockendahl (*loc. cit.*), Salomon (1) et d'autres observateurs. Körner seul l'a rencontré dans le sang de la saignée provenant d'un leucémique.

Le sang des leucémiques est remarquable encore par sa richesse en peptone [von Jaksch (2), Freund et Obermayer (3)]. Il en pourrait contenir jusqu'à 12 p. 100, ce qui est en rapport avec la théorie de Hofmeister qui considère le globule blanc comme servant au transport de la peptone (4). Il contient en outre, d'après Scherer et Gorup-Besanez, une substance analogue à la gélatine et capable de former des gelées par le refroidissement (5). Dans un cas de leucémie avec gonflement énorme des glandes lymphatiques, Prus (6) a vu le sang et l'urine fournir par cristallisation spontanée un dépôt de leucine.

Enfin le sang, comme aussi la rate et le foie des leucémiques, contient une substance azotée que le sang abandonne en cristaux incolores, allongés, octaédriques, et qui ont été signalés d'abord par Charcot. Ces *cristaux de Charcot*, qui ont été l'objet de fréquentes recherches, ne sont pas spéciaux à la leucémie. On les trouve dans l'anémie simple ; les crachats des asthmatiques, des phtisiques, des bronchitiques en fournissent également (7). Schreiner (8) les considère comme identiques avec ceux que l'on obtient par la lente dessiccation du sperme et qui serait, d'après cet auteur, une combinaison d'acide phosphorique avec une base organique, la spermine, C^2H^5Az, et que Ladenburg et Abel (9) considèrent comme étant très probablement identique à l'étylènimine (10). —

1862 (analyse d'un sang de saignée). — Kossel, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 22, 1882. — Stadthagen, *Virchow's Arch.*, t. CIX, p. 390, 1887.

(1) Salomon, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 77, 1878.

(2) Von Jaksch. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XVI, p. 243, 1891.

(3) Freund u. Obermayer, *ibid.*, t. XV, p. 310, 1891.

(4) Köttnitz a d'ailleurs signalé la peptonurie comme symptôme de la leucémie d'origine splénique (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1890, n° 53, p. 794).

(5) Gorup-Besanez, *Maly's Jahresb.*, t. IV, p. 127, 1874.

(6) Prus, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 435.

(7) Meissen, *ibid.*, 1883, n° 22.

(8) Schreiner, *Liebig's Annalen*, t. CXCIV, p. 78, 1888.

(9) Ladenburg et Abel, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXI, p. 758, 1888. — Voy. en outre : *Ibid.*, t. XXIII, p. 326, 3297, 3303 et 3718.

(10) Neumann soutient que les cristaux de Charcot n'apparaissent que dans les cas de leucémie où la maladie paraît avoir son origine dans une altération de la moelle et où les leucocytes du sang sont remarquables par leur grande taille et leur richesse en protoplasma. (*Virchow's Arch.*, t. CXVI, p. 318, 1889.)

Notons encore ce fait que la réaction du sang leucémique après la mort est très souvent acide, ce qu'il faut rattacher probablement à la décomposition de l'excès de lécithine que renferme le sang. D'ailleurs pendant la vie l'alcalinité est notablement diminuée (1).

Nous donnons ci-après les résultats de quelques analyses de sang de leucémique. La première est de Krüger (2), la seconde, qui se rapporte au contenu d'un hématone intramusculaire, est de Freund et Obermayer (3). Le sujet était atteint de leucémie splénique avec altération de la moelle osseuse :

I

Densité du sang	1.054,8
— sérum	1.037,5
Résidu sec pour 100 p. de sang	18,63
— — sérum	11,90
— des globules de 100 p. de sang	10,82
Poids des globules dans 100 p. de sang	34,29
— du sérum de 100 p. de sang	65,71
Résidu sec de 100 p. de globules	31,55
Poids d'hémoglobine (en centièmes de la quantité normale)	0,53

II

Eau	895,8
Matières solides	104,2
Albumine et hématine	72,0
Peptone	12,3
Graisse	7,1
Lécithine	3,8
Cholestérine	2,1
Sels	9,8

L'azote du sang leucémique se répartit de la manière suivante :

Azote total du sang primitif	1,35	p. 100
— du sang privé d'albumine	0,33	—
— de la peptone	0,13	—
— des matières extractives	0,20	—

L'analyse des cendres a montré, en outre, que leur composition se rapproche de celles des cendres du pus. Le potassium, le sodium, le chlore, le calcium et le magnésium sont diminués, tandis que le sodium et l'acide phosphorique sont augmentés.

§ II. Troubles de la nutrition.

1. *Rhumatisme.*

Dans le rhumatisme articulaire aigu le sang présente une modification qui est commune à tous les états inflammatoires, à savoir : une augmentation de la

(1) Voy. R. Drouin, *Hémo-alcalimétrie* et *hémo-acidimétrie*, Thèse, Paris, 1892, p. 126. — Voy. aussi plus haut, p. 176.

(2) Krüger, *St-Petersb. med Wochenschr.*, 1892, n° 21 ; *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 561.

(3) Freund et F. Obermayer, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 310, 1891.

proportion de fibrine qui peut s'élever à 6-8 et 10 p. 1.000. Ce fait, déjà constaté par Becquerel et Rodier, a été vérifié depuis par de nombreux observateurs. Au cours de l'accès, il se produit, en outre, une diminution notable du nombre des globules rouges. Cette déglobulisation, qui est un fait bien connu des cliniciens, se traduit par une anémie assez intense. Becquerel et Rodier signalent encore une diminution de la sérum-albumine et des sels solubles, et une augmentation des matières grasses. A ces caractères se sont ajoutés, dans ces dernières années, ceux que fournissent l'étude si importante du titre hémo-alcalimétrique et hémo-acidimétrique du sang. Canard, Lépine, Peiper, von Jaksch, Krauss ont signalé un abaissement notable de l'alcalinité apparente du sérum, avec augmentation très nette de l'acidité réelle de ce même liquide (Krauss). Chez un malade atteint de rhumatisme cérébral, Bouchard a constaté, quelques heures avant la mort, que le sérum sanguin n'exerçait plus aucune action appréciable sur le papier de tournesol (1).

A la vérité, cette diminution de l'alcalinité s'observe dans tous les états fébriles et ne peut donc être rapportée ici uniquement au facteur arthritique, mais comme elle s'observe également, encore que moins prononcée, dans le rhumatisme chronique, il est permis de conclure finalement que la diathèse rhumatismale s'accompagne d'une *dyscrasie acide* du sang (2). Ce fait n'a rien de surprenant. Le rhumatisme, ou si l'on veut employer un terme plus compréhensif, l'arthritisme rentre dans le cadre des affections à *nutrition retardante* (Bouchard), c'est-à-dire à désassimilation incomplète. Or parmi les produits d'une telle désassimilation, fort peu jouissent de fonctions basiques (leucomaïnes); la plupart sont acides (ac. urique (3), lactique, oxalique, acides gras volatils, etc.), et l'on comprend que leur production en quantité anormale ou leur accumulation se traduisent par un abaissement de l'alcalinité et une augmentation de l'acidité réelle du sang. Mais il serait sans doute prématuré de considérer cette diminution de l'alcalinité comme donnant la clef de tous les accidents pathologiques du rhumatisme.

2. *Goutte.*

En ce qui concerne la goutte, on admet en général, depuis les classiques recherches de Garrod (4), que l'accumulation de l'acide urique dans le sang est le signe pathognomonique de cette affection. On connaît la classique *expériences du fil* qui constituait le procédé de recherche (et même de dosage) de Garrod (5). Tandis que le sang normal de l'homme ne contient que des traces

(1) Voy. pour la bibliographie de cette question, R. Drouin, *Thèse*, Paris, 1892, p. 111.

(2) Voy. Drouin, *loc. cit.*, p. 109 et 164.

(3) En ce qui concerne particulièrement le rhumatisme, la proportion d'acide urique dans le sang n'est pas augmentée.

(4) Garrod, *Médico-chirurg. Transactions*, t. XXXI, p. 83, 1848.

(5) Un fil de lin trempé dans le sérum préalablement acidifié se couvre peu à peu de cristaux d'acide urique. (Voy. dans l'*Encyclopédie chimique* : *Analyse des liquides et tissus de l'organisme*, par Garnier et Schlagdenhauffen, p. 176.)

d'acide urique (Garrod, Abeles) (1), ou même n'en contient pas de quantités appréciables (von Jaksch) (2) ; celui du goutteux fournit toujours dans l'expérience du fil une cristallisation plus ou moins abondante. Cette expérience a été refaite avec succès un nombre considérable de fois, mais elle n'a pas, comme le pensait Garrod (3), la valeur d'une recherche quantitative, et en fait, si l'on trie avec soin les données dont nous disposons actuellement, on se trouve en présence de 5 analyses de Garrod avec 0,025–0,030–0,050–0,11–0,175 p. 1000 d'acide urique, et une de Salomon (4) avec une « petite quantité » d'acide urique. L'augmentation de la proportion d'acide urique dans le sang du goutteux est donc un fait hors de doute, mais cette accumulation s'observe également, d'après von Jaksch (5), dans d'autres affections (anémies, néphrites, états fébriles) dans lesquelles il y a abaissement du titre hémo-alcalimétrique du sang.

En ce qui concerne les variations de quantité de cet acide, on s'en est tenu pendant longtemps à la théorie classique de Garrod, encore admise aujourd'hui par la plupart des cliniciens. Dans l'intervalle des accès, le goutteux élimine par les urines des quantités d'acide urique très faibles, inférieures à celle qu'excrète un homme bien portant ; au moment des accès il se produit, au contraire, une décharge d'acide urique. Dans le sang, au contraire, la proportion d'acide urique est maxima au moment où elle est minima dans l'urine.

Cette théorie, fondée sur quelques examens de sang effectués d'après la méthode de Garrod et surtout sur des dosages d'acide urique dans les urines (6), ne peut plus être intégralement maintenue aujourd'hui. Depuis que, dans l'étude de l'élimination de l'acide urique, on a substitué à l'ancienne méthode de Heintz, radicalement défectueuse, les procédés à l'argent de Salkowski et de Ludwig (7), on a pu constater que l'excrétion de l'acide urique ne présente chez le goutteux soit entre les accès, soit au moment de l'accès, rien de bien caractéristique. Elles se meut sensiblement entre les mêmes limites qu'à l'état normal. On exposera plus loin, à propos de la pathologie des mutations de matières, les discussions qui se sont élevées à ce sujet. Notons seulement ici que la théorie classique de Garrod sur les variations quantitatives de l'acide urique dans le sang aux diverses périodes de la goutte s'appuyaient plutôt sur les analyses d'urine que sur celles du sang. Aujourd'hui que des méthodes plus précises sont venues nous montrer que les premières sont inexactes dans leur ensemble, les résultats des secondes sont également à reviser, et finalement on peut dire que

(1) En combinant la réaction de la murexide avec le procédé d'extraction de Salkowski-Ludwig, Abeles a pu constater la présence de traces d'acide urique dans le sang d'un supplicié par strangulation. (*Wiener med. Jahresb.*, 1887, p. 479.)

(2) Von Jaksch, en employant le même procédé d'Abeles avec 90-300^{gr} de sang, n'a obtenu dans 9 cas qu'un résultat négatif. (*Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 440, 1890.)

(3) Garrod admettait que le résultat positif de l'expérience du fil permet d'admettre une teneur minima de 0,0025 p. 100 d'acide urique.

(4) Salomon, *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 177, 1880.

(5) Von Jaksch, *loc. cit.*

(6) Voy. notamment : Cantani, *Oxalurie, Gicht und Steinkrankheit*, Berlin, 1880 ; Lecorché, *Traité théorique et pratique de la goutte*, Paris, 1884.

(7) Voy. pour cette question des méthodes, Deroide, *Thèse de la Faculté de médecine de Lille*, 1891.

le sang des goutteux contient certainement plus d'acide urique qu'à l'état normal, mais que de nouvelles recherches sont nécessaires pour établir quelles sont les variations de l'acide urique aux diverses périodes de la maladie. Malheureusement la suppression à peu près absolue de la saignée rend de telles recherches très difficiles.

Garrod a constaté un grand nombre de fois chez les goutteux une légère diminution du poids spécifique du sérum (1,27, rarement moins de 1,25, contre 1,29 à l'état normal, d'après le même auteur). Pfeiffer signale aussi une augmentation de l'alcalinité au moment de l'accès. Jeffries et R. Drouin (1) ont fait la même observation pour la goutte chronique. Dans l'épreuve du fil, Garrod rapporte qu'il se dépose parfois des cristaux d'oxalate de chaux ; mais des examens comparatifs avec le sang normal et dans lesquels on aurait tenu compte de l'alimentation font encore défaut. L'urée s'accumulerait, d'après Garrod, dans le sang des goutteux. Ce fait est confirmé par les recherches faites par L. Vogel (2) sur trois goutteux de la clinique de Gerhardt. La quantité d'azote excrétée par les urines resta pendant un assez grand nombre de jours inférieure à la quantité ingérée. Mais une semblable rétention d'azote s'observe toujours dans les cas de néphrite, et l'on sait combien les complications rénales de la goutte sont fréquentes. Il est donc difficile de dire si cette accumulation d'urée dans le sang — si elle se confirme — est due au processus goutteux lui-même ou bien à l'affection rénale consécutive.

Dans l'arthrite déformante, on a constaté aussi une diminution de l'alcalinité du sang (3).

3. *Diabète.*

L'altération capitale que présente le sang au cours du diabète consiste dans l'augmentation de la proportion de glucose qui peut s'élever dans les cas graves jusqu'à 5gr p. 1000 et au delà, tandis que le taux normal n'est que 0,5 à 1,5 p. 1000. Cette *hyperglycémie* paraît être le phénomène préalable nécessaire à l'établissement de la glycosurie. Du moins constate-t-on, en général, un certain parallélisme entre les deux phénomènes, ainsi qu'il ressort, par exemple, des déterminations suivantes de Pavy (4) :

Sucre excrété en 24 heures.	Sucre pour 100 p. de sang (moyenne de 2 analyses).
—	—
751gr,6	5,763
633 ,0	5,545
245 ,2	2,625
567 ,7	4,970
115 ,8	2,789
21 ,81	1,848
14 ,40	1,543

(1) Voy. Drouin, *Thèse*, Paris, 1892, p. 169.
(2) Cité par von Noorden, *Lehrb. d. Path. des Stoffwechsels*, Berlin, 1893, p. 435.
(3) R. Drouin *loc. cit.*, p. 167.
(4) Pavy, cité par Gamgee, *Physiol. Chemistry*, Londres, 1880, t. I, p. 168; voy. aussi : *Verh. des X. intern. Congr.*, t. II, Ve partie, p. 80, 1891.

Cependant tous les auteurs n'ont pas constaté un parallélisme aussi exact; ainsi Seegen (1) a observé chez deux diabétiques qu'à la suite de repas riches en féculents, la proportion de sucre augmentait dans les urines, mais non dans le sang, et, de plus, que chez d'autres malades atteints de diabète caractérisé, l'hyperglycémie était très médiocre (1,3–1,8 p. 1000 de sucre). C. von Noorden (2) fait remarquer, à ce propos, que ces contradictions, qui sont très nombreuses, sont dues en partie à ce fait que les difficultés du dosage de sucre dans le sang ne sont bien connues que depuis peu, et il conclut finalement que le seul cas dans lequel une glycosurie indépendante de l'hyperglycémie paraît bien démontrée est l'intoxication par la phloridzine (diabète phloridzique).

A côté du glucose, Ehrlich et Gabritschewsky (3) ont constaté dans le sang diabétique une augmentation de la proportion de *glycogène;* le glycogène qui se trouvait en partie dans les globules, en partie dans le plasma, doit être rapporté aux globules blancs qui, plongées dans un milieu riche en sucre, ont pu s'enrichir en glycogène. Quant aux amas de glycogène libre, ils provenaient probablement de la désagrégation d'une partie des leucocytes.

Les autres altérations du sang diabétiques, connues actuellement, portent sur la concentration et l'alcalinité.

La *concentration* est le plus souvent augmentée, phénomène dû probablement à l'énergique soustraction d'eau produite par la diurèse, et que l'on observe d'ailleurs également dans le diabète insipide. Quant aux variations individuelles des matériaux solides, elles sont mal connues et, au surplus, difficiles à suivre. Leichtenstern (4), qui s'est occupé de la richesse en hémoglobine, dit qu'elle est sujette à des variations considérables. Parfois elle est diminuée au début, puis à mesure que l'affection progresse, le sang subit un épaississement qui fait hausser la proportion relative de matière colorante.

L'étude des modifications de l'*alcalinité* a conduit à une théorie sur la pathogénie du coma diabétique. L'alcalinité du sang est nettement diminuée chez le diabétique; c'est là un fait qui est établi par de nombreuses observations de Wolpe, Minkowsky, Krauss, Frerichs, Mya et Tassinari, von Jaksch, Lépine, Rumpf, Drouin (5). Cette diminution, qui s'accentue surtout dans le coma diabétique, s'accompagne, d'après Krauss, d'une augmentation de l'acidité réelle du sang. Ce phénomène est évidemment dû à l'accumulation dans le sang d'une proportion anormale de principes acides qui sont, d'une part, des acides minéraux, acides sulfurique et phosphorique, résultant de la désassimilation des éléments azotés ou des tissus en voie de désagrégation, et, d'autre part, des acides organiques, acides gras inférieurs (6), acides acétylacétique, lactique et β-oxybutyrique, qui ont la même origine (voy. plus bas).

(1) Seegen, *Die Zuckerbildung in Thierkörper*, Berlin, 1890, p. 259.

(2) C. von Noorden, *Lehrb. d. Path. der Stoffwechsels*, Berlin, 1893, p. 409.

(3) Gabritschewsky, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXVIII, p. 272, 1891.

(4) Leichtenstern, *Untersuch. ueber den Hæmoglobulingehalt des Blutes*, Leipzig, 1878, p. 88.

(5) Voy. pour la bibliographie de cette question : R. Drouin, *Hémo-alcalimétrie et hémo-acidimétrie*, Thèse, Paris, 1892, p. 151.

(6) Von Jaksch, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XI, p. 307.

Ces acides organiques, et principalement l'acide β-oxybutyrique, paraissent jouer un rôle capital dans la pathogénie du coma diabétique. Leur présence dans le sang avait été rendu probable, dès 1884, par Stadelmann (1) qui avait constaté que l'urine des diabétiques dans la période de coma est remarquablement riche en ammoniaque. Or, comme on sait que l'organisme résiste à l'intoxication acide par la production de quantités plus considérables d'ammoniaque (voy. plus haut, t. I, p. 157), Stadelmann avait conclu de cette observation que le sang du diabétique devait être à ce moment inondé de principes acides anormaux. C'est en partant de cette vue théorique qu'il découvrit dans l'urine l'acide β-oxybutyrique (qu'il prit d'abord pour de l'acide α-crotonique) (2), composé que Hugounenq (3) retrouva peu après dans le sang.

Ces faits ont conduit Stadelmann et, après lui, Minkowski à la théorie suivante du coma diabétique. On peut supposer que ces malades produisent un poison quelconque du protoplasma sous l'influence duquel les cellules de l'organisme subissent une fonte rapide. Cette fonte a pour résultat d'inonder le sang de produits acides, normaux ou pathologiques, résultant de cette désagrégation, et les accidents éclatent sitôt que l'accumulation des produits est suffisante. On ne peut douter que ces acides proviennent de la désagrégation des matières azotées, car on voit nettement leur élimination par les urines — du moins celle de l'acide acétylacétique et de l'acide β-oxybutyrique — marcher parallèlement avec les pertes d'azote et non avec les pertes de sucre que subit l'organisme (4). Cette intoxication acide peut prendre des proportions effrayantes. Hugounenq a pu retirer du sang d'un diabétique 4,27 d'acide β-oxybutyrique par litre, et il est probable qu'il s'en produit des quantités beaucoup plus considérables encore, puisque l'urine en contient souvent de 30 à 50gr par jour et que dans un cas Külz a pu en extraire jusqu'à 226gr,5 de l'urine de 24 heures. On en peut dire autant de l'acide acétylacétique dont le produit de dédoublement, l'acétone, se trouve souvent dans l'urine dans la proportion de 2gr, 5gr et même 10gr par jour. Si l'on considère, d'autre part, que des lapins intoxiqués par des doses prolongées d'acides minéraux meurent dans le coma (Walter) (5), on ne peut douter du rôle capital que joue cette dyscrasie acide du sang dans la production du coma diabétique.

Ajoutons encore que Mayer (6) et Binz (7) rattachent ces accidents du coma plutôt à la qualité qu'à la quantité des acides produits, et qu'ils invoquent, en particulier, l'action hypnotique des acides gras inférieurs (acides butyrique, propionique). Mais il se trouve précisément que l'acide β-oxybutyrique et l'acide acétylacétique, qui l'emportent sur tous les autres par leur masse, ne possèdent

(1) Stadelmann, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVII, p. 419, 1883.

(2) Voy. : Külz, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XX, p. 165, 1884; — Minkowski, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVIII, p. 35, 1884.

(3) Hugounenq, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1887; — Von Jaksch.

(4) Wright, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 404, 1891; Von Jaksch, *Ueber Acetonurie u. Diaceturie*, Berlin, 1885; *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 461.

(5) Walter, *Arch. f. exp. Path.*, t. VII, p. 148, 1877.

(6) Mayer, *Arch. f. exp. Path.*, t. V, p. 175, 1856.

(7) Binz, *Congress f. innere Med.*, t. V, p. 175, 1886.

pas cette action toxique (Frerichs, Albertoni, Minkowski) (1). L'acétone ne saurait davantage être incriminée.

4. *Obésité.*

Lorsque l'obésité tient uniquement à un apport alimentaire exagéré par rapport aux dépenses d'énergie imposées à l'organisme, l'état pathologique qui en résulte n'est pas marqué par des signes bien profonds, et ce sont là précisément les cas dont un traitement hygiénique bien dirigé a facilement raison. Il n'en va plus de même dans les cas où la marche de l'affection révèle une prédisposition spéciale profonde. Dans ces cas on voit l'obésité progresser, malgré une alimentation sagement réglée, et l'on admet en général, dans ces cas, que les cellules de l'organisme ont perdu une partie de leur puissance d'oxydation. Les altérations du sang que l'on constate ne sont pas, même dans ces cas d'obésité vraie, bien caractéristiques. Fréquemment le sang est plus concentré qu'à l'état normal. Kisch (2) a trouvé dans 79 cas sur 100, la richesse en hémoglobine soit normale, soit dépassant la normale de 15 à 20 p. 100. Dans les 21 cas restants, le pouvoir colorant du sang était diminué, mais ici l'obésité avait été précédée de siphilis, d'alcoolisme ou de troubles dans la menstruation. Oertl (3) signale chez des obèses, sans troubles circulatoires, une augmentation de la richesse en hémoglobine un peu moindre (de 5 à 8 p. 100) et Bouchard (4) a trouvé que la richesse globulaire moyenne se maintient chez les obèses à 5 millions de globules par millimètre cube. La concentration du sang paraît donc être normale ou un peu augmentée. Cependant on observe des obèses anémiques chez lesquels la richesse en hémoglobine est nettement abaissée. Dans les stades plus avancés de la maladie, avec affaiblissement cardiaque et hydropisie, la richesse en hémoglobine peut tomber à 50 et 45 p. 100 de sa valeur normale (Kisch).

On a trouvé à plusieurs reprises une proportion considérable de graisse dans le sang des obèses. D'après Kisch, la teneur normale moyenne du sang qui est de 0,2 à 0,3 p. 100 est portée au double ou au triple de sa valeur et Cantani signale aussi la lipémie comme un symptôme fréquent de l'obésité. C. von Noorden fait remarquer très justement que des indications sur le moment du dernier repas seraient ici indispensables, puisque l'on voit à l'état normal la teneur du sérum en graisse s'élever jusqu'à 12,5 p. 1000. De plus les expériences devront être très nombreuses, car l'amplitude des oscillations physiologiques paraît être assez grande, à en juger du moins par ce que l'on observe chez les animaux (de 1 à 7 p. 1000).

On ne possède pas d'indications sur les variations de l'alcalinité du sang chez les obèses.

(1) Frerichs, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 1, 1883.— Albertoni, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVIII, p. 218, 1884. — Minkowski, *Mittheil. aus der med. Klinik in Königsberg*, p. 174, 1888.

(2) Kisch, *Die Fettleibigkeit*, Stuttgart, 1888; cité par C. von Noorden, *Lehrbuch d. Path. des Stoffwechsels*, Berlin, 1893, p. 451.

(3) Oertel, *Allg. Therap. der Kreislaufstörungen*, 4e édit., 1891, p. 139; cité par von Noorden.

(4) Bouchard, *Maladies par ralentissement de la nutrition*, 1890, p. 114.

Nous reproduisons ici le peu que l'on sait sur les altérations du sang dans le *scorbut*, le *purpura*, l'*hémophilie*.

Dans le scorbut, Becquerel et Rodier ont observé, dans cinq cas, une diminution de la proportion des matériaux et spécialement des matériaux solides. Les richesses en hémoglobine (calculées d'après la quantité de fer) furent respectivement de 121,33 — 99,3 — 90,9 — 67,4 — 64,41 p. 1000. D'autre part, Busk (1) a constaté dans trois cas, une notable diminution des matériaux solides, une augmentation très marquée de la proportion de fibrine et une diminution considérable de la richesse en hémoglobine. Un état d'anémie profond paraît donc accompagner et peut-être précéder le scorbut d'une manière constante. En ce qui concerne l'augmentation de fibrine, Gamgee la rattache aux phénomènes inflammatoire intercurrents qui sont si fréquents dans cette affection.

On ne connaît aucune altération caractéristique du sang dans le *purpura hemorragica* et l'*hémophilie*. Becquerel et Rodier ont signalé une diminution de la proportion de fibrine; mais le fait a été contesté (2).

§ III. Maladies fébriles. — Maladies infectieuses.

Les maladies fébriles aiguës n'exercent pas, en général, une action sensible sur la composition du sang. La concentration, la richesse en hémoglobine et en globules se maintiennent à peu près au même niveau et les variations observées parfois sont assez légères. Néanmoins, la rareté et la coloration foncée des urines, la sécheresse des muqueuses de la bouche, semblent indiquer que le fiévreux subit, par la peau et les poumons, des pertes en eau plus considérables à l'état normal, et si ces pertes n'ont pas pour conséquence un épaississement manifeste du sang, c'est sans doute parce que les éléments figurés du sang sont atteints par le processus fébrile et que les deux phénomènes se compensent à peu près. Ce double phénomène mériterait une étude plus attentive. C. von Noorden (3) fait remarquer que des indications précises sur la quantité d'eau absorbée par les fiévreux constituent le complément indispensable de l'examen du sang, et qu'il serait intéressant de voir si un fiévreux auquel on donnerait la quantité d'eau nécessaire au maintien d'une excrétion normale par le rein, réussirait à maintenir cette excrétion au taux physiologique. On verrait de la sorte si pendant la fièvre l'élimination par la peau et les poumons a été augmentée. En ce qui concerne les atteintes subies par les matériaux solides du sang, et spécialement par les globules rouges et l'hémoglobine, elles ne peuvent être étudiées que par voie indirecte, car les variations de la masse totale du sang et celles de la partie aqueuse de cette humeur, rendent ici illusoires les dosages directs de matière colorante. Mais l'étude des produits de décomposition de l'hémoglobine fournit des renseignements précieux. Ce pigment se transforme en effet en matières colorantes biliaires, et celles-ci arrivant dans l'intestin en quantités plus considérables qu'à l'état normal, produisent chez le fiévreux l'hydrobilinurie intense

(1) Busk, cité d'après Gamgee, *Physiol. Chemistry*, Londres, 1880, t. I, p. 156.
(2) Voy. aussi Hayem, *Du sang*, etc., Paris, 1889, p. 162.
(3) C. von Noorden, *Lehrb. d. Path. d. Stoffwechsels*, Berlin, 1893, p. 189.

signalée par un grand nombre d'auteurs (1). Il serait utile, comme l'a fait G. Hoppe-Seyler (*loc. cit.*) de tenir compte en même temps de l'excrétion d'urobiline par les fèces. Les fortes proportions d'acide glycéro-phosphorique que Kraus (2) a trouvé dans le sang des fiévreux plaident aussi en faveur de l'hypothèse d'une destruction exagérée des hématies, dont la lécithine est ainsi mise en liberté.

Les états fébriles sont en général accompagnés d'une *leucocytose* plus ou moins prononcée. Elle est surtout marquée dans la pneumonie, au cours de laquelle ce phénomène constitue, d'après von Jaksch et Sadler, un signe favorable ; son absence serait au contraire un indice fâcheux. L'augmentation peut être considérable (de 20.000 à 60.000 globules blancs par millimètre cube, contre 7.000 à 10.000, à l'état normal). Elle est moindre dans les cas d'exsudats inflammatoire des muqueuses, la septicémie, la scarlatine, l'érysipèle, la diphtérie, l'angine, plus faible encore dans la polyarthrite, nulle en général dans la rougeole, la variole, la malaria, l'influenza. Dans la fièvre typhoïde il y a même diminution (3).

La *diminution de l'alcalinité* du sang est un signe constant de la fièvre. L'abaissement peut être énorme (de 230-280^{mgr} à 40^{mgr} p. 100). Il n'est pas dû à l'hyperthermie, car Wittowsky (4) a pu, chez des lapins, augmenter considérablement la chaleur propre par le moyen de lésion du cerveau (piqûre d'Aronsohns-Sachs), sans modifier en aucune façon l'alcalinité du sang. Le phénomène est certainement dû à la production d'une quantité exagérée de principes acides. Cet afflux d'acides est lui-même la conséquence de la fonte anormale des cellules de l'organisme, telle qu'elle est démontrée aujourd'hui clairement par l'étude des mutations de matières chez les fébricitants. Von Jaksch (5) a d'ailleurs pu extraire des acides gras volatils du sang des fiévreux, et Minkowski (6) a trouvé de l'acide lactique dans celui du chien rendu septicémique. D'ailleurs la dyscrasie acide du sang est indirectement démontrée par l'élimination de quantités considérables d'ammoniaque par les urines. (Voy. t. I, p. 157, et t. II, p. 233, l'explication de ce phénomène.)

Dans toutes les inflammations aiguës (pneumonie, pleurésie, rhumatisme articulaire aigu, érysipèle, etc.), la proportion de *fibrine* du sang est augmentée. On en trouve jusqu'à 10 p. 1000 contre 2,5 environ à l'état normal. Le sang se coagule plus lentement et son caillot présente pour cette raison une couenne inflammatoire très marquée. En même temps, le sérum contient plus de *sérum-globuline*, et la fibrine étant elle aussi augmentée en quantité, on peut dire que

(1) Voici à ce sujet quelques indications bibliographiques que nous empruntons à l'ouvrage déjà cité de C. von Noorden : Gerhardt, *Ueber Hydrobilirubin*. Dissert., Berlin, 1889. — Tissier, *Sur la pathologie de la sécrétion biliaire*, thèse, Paris, 1890. — Viglezio, *Lo Sperimentale*, 1891, p. 225. — G. Hoppe-Seyler, *Virchow's Arch.*, t. CXXIV, p. 30, 1891 et t. CXXVIII, p. 43, 1892. — Von Noorden, *Berl. klin. Woehenschr.*, 1892, p. 622 (revue critique des travaux les plus récents).

(2) Krauss, *Acht. Congress für innere Med.*, 1889, p. 427.

(3) Pour la bibliographie qui est très abondante, voy. von Noorden, *loc. cit.*, p. 201.

(4) Wittowsky, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXVIII, p. 283, 1891.

(5) Von Jakseh, *Diagnostic par les méthodes chimiques*, etc.

(6) Minkowski, *Arch. f. exp. Path.*, t. XIX, p. 209, 1885.

les deux globulines du sang, la fibrinogène et la sérum-globuline, sont contenues dans le sang des fébricitants en proportion plus considérable qu'à l'état normal. (Voyez cependant ce qui a été dit plus haut au sujet des variations de la partie liquide du sang.)

Parmi les maladies infectieuses le *choléra* prend, en ce qui concerne les modifications du sang, une place à part. Ces altérations ont été étudiées par C. Schmidt dans un travail classique et toujours cité, fait au cours de l'épidémie de choléra qui ravagea Dorpat en 1848 (1).

L'altération caractéristique est l'épaississement énorme du sang produit par les évacuations aqueuses qui se font par l'intestin. Cette concentration atteint son maximum déjà au bout de 36 heures. Corrélativement on observe une richesse relative plus grande en matériaux solides, en globules et en hémoglobine, d'une manière générale en matériaux fixes à 120°, puis il se produit une diminution au fur et à mesure que l'effet des boissons se fait sentir. Cette augmentation ne porte que sur les matières organiques (principalement les matières albuminoïdes), et non sur les sels. Ceux-ci sont à la vérité un peu augmentées immédiatement après le début de l'affection, mais leur proportion diminue considérablement par la suite. C'est surtout le chlorure de sodium qui s'élimine en quantités considérables, puis le globule rouge perd à son tour une partie de ses éléments salins. La spoliation aqueuse finit par rendre le sang visqueux. Il circule difficilement, ne s'écoule que lentement de la veine quand on pratique la saignée. La répartition de chaleur, l'apport d'oxygène aux tissus ne se font plus qu'incomplètement : de là le refroidissement des extrémités, les crampes, la dyspnée.

Le sang des cholériques contient en outre des proportions souvent considérables d'urée, jusqu'à 2,43 (Voit) et 3gr,60 (Chalnet) p. 1000 (2). De plus son alcalinité est considérablement diminuée. Strauss et la mission française envoyée en Égypte en 1883 ont constaté que le sérum même examiné *immédiatement* après la mort, présente souvent une réaction acide. La même constatation a pu être faite dans un cas sur le liquide du péricarde et sur le sang aussitôt après la mort. Le même fait est d'ailleurs signalé par C. Schmidt. Ce phénomène n'est pas la conséquence de la spoliation aqueuse. Du moins Swiatecki ayant provoqué chez des chiens un flux intestinal intense à l'aide de fortes doses de sulfate de soude, a constaté que l'alcalinité du sang est plutôt augmentée. Il est probable que l'infection de l'organisme a pour effet de déterminer, par l'intermédiaire de toxines d'origine bactérienne (3), cette fonte rapide du protoplasma des éléments cellulaires que l'étude des échanges nutritifs permet de constater dans tant de maladies infectieuses. Il résulte de cette désagrégation un afflux de principes acides analogue à celui que l'on observe dans le diabète, dans la fièvre (voy. plus haut).

(1) C. Schmidt, *Zur Charakt. d. epidemischen Cholera gegenüber verwandten Transsudationsanomalien*, Leipzig et Mitau, 1850.

(2) Cité d'après Gamgee, *Physiol. Chemistry*, Londres, 1880, p. 164.

(3) On sait que le bacille du choléra produit des diamines très toxiques, telles que la cadavérine ou penta-méthylène-diamine, la putrescine ou tétraméthylène-diamine. La cadavérine injectée sous la peau produit des nécroses étendues. (Scheuerlein, Fehleisen, *Arb. aus d. chirurg. Klinik der Univers. Berlin*, 3e partie. — Grawitz, *Virchow's Arch.*, t. CX, p. 1.)

§ IV. Lésions organiques diverses.

1. *Maladies du tube digestif.*

Les premiers effets exercés par les affections de l'estomac et de l'intestin sur la composition du sang se traduisent uniquement par des variations de l'alcalinité. Ces variations se déduisent facilement *a priori* de ce que nous avons dit plus haut (p. 180), touchant l'action exercée par le phénomène digestif sur le titre hémo-alcalimétrique. Tout phénomène qui accentue la spoliation de principes acides que subit le sang durant la sécrétion du suc gastrique aura pour effet de rendre plus marqué encore la hausse du titre hémo-alcalimétrique que produit normalement la digestion gastrique. Ainsi Quincke (1) a signalé chez une femme atteinte de dilatation de l'estomac avec vomissement, près de 3.000^{cc} de liquides acides dans les 24 heures, la sécrétion d'une urine constamment alcaline, malgré une alimentation exclusivement azotée. Évidemment dans ces conditions, l'alcalinité du sang se trouvait également augmentée. Dans des cas cliniques analogues, Peiper a noté une augmentation notable du titre hémo-alcalimétrique avec émission d'urines alcalines. Il est possible que ces variations soient encore plus nettes si l'on comparait l'alcalinité du sang, sous l'influence de la digestion, chez des individus normaux, des hyperchlorhydriques et des anachlorhydriques. C. von Noorden (2) a qui l'on doit la seule observation de ce genre que nous possédions, n'a observé que des différences à peine supérieures aux oscillations que comporte la méthode. La question est donc à reprendre. Peut-être pourrait-on l'aborder plus simplement par l'étude des urines (3).

A un stade plus avancé, lorsque la nutrition est atteinte, les maladies de l'intestin produisent à la longue sur le sang les effets de l'inanition plus ou moins complète, de l'anémie, etc.

2. *Maladie du foie.*

Ictère. — Dans l'ictère on constate le passage dans le sang des *matières colorantes biliaires* et des *acides biliaires*. En ce qui concerne les premières, rappelons d'abord que l'ictère dit *hématogène*, tel qu'on le concevait encore il y a quelques années n'existe pas. L'ictère est toujours *hépatogène*, mais il peut se produire par deux mécanismes différents. Il y a d'abord l'ictère banal produit par stase biliaire primitive, par obstruction du canal cholédoque, par exemple. Dans ce cas les principes biliaires refluent vers le sang. L'ictère se produit aussi par dissolution rapide d'une grande masse de globules sanguins avec hémoglobinémie consécutive. On admettait autrefois que cette hémoglobine se transforme en pigments biliaires dans le sang même (ictère hématogène). En réalité, c'est toujours le foie qui, en activant sa sécrétion biliaire, opère cette transformation.

(1) Quincke, *Correspondenzbl. f. schweitz. Aertzte*, 1777, n° 1.

(2) C. von Noorden, *Pathologie der Stoffwechsels*, Berlin, 1893, p. 246.

(3) Gley et Lambling, *Rev. biol. du Nord de la France*, octobre 1888.

Lorsque l'hémoglobinémie est intense, l'organe hépatique peut être débordé et dans ce cas on observe de l'hémoglobinurie ou simplement, dans les cas moins graves, le passage de l'hémoglobine dans la bile (Wertheimer et Meyer). Enfin, si l'hémoglobinémie est peu intense, on ne constate qu'une augmentation de la sécrétion biliaire. Mais chaque fois que le foie, excité par de l'hémoglobine libre, active sa sécrétion biliaire, la bile prend une consistance visqueuse, et il se produit facilement, en aval, de la stase suivie de résorption. L'ictère qui en est la conséquence peut être accentué encore par ce fait que la cause qui a provoqué la dissolution des globules peut attaquer, d'autre part, directement le foie et accentuer encore la stase biliaire en provoquant par exemple du catarrhe des voies biliaires (1).

La bilirubine qui circule dans le sang au cours de l'ictère est donc toujours d'origine hépatique. Son passage dans le sang se produit plus ou moins rapidement. Chez le chien, la présence du pigment dans le plasma sanguin a pu être constaté par Saunders (2), deux heures après ligature du canal cholédoque, et par Frérichs (3) seulement après 28-48 heures. Chez l'homme, il s'écoule ordinairement 2 à 3 jours jusqu'au moment où se produisent la coloration des conjonctives et l'élimination du pigment par les urines. Le délai paraît être plus court (moins de 24 heures) lorsqu'il y a lithiase biliaire (4), sans doute à cause des contractions énergiques de la vésicule et de l'augmentation de pression qui en résulte.

On considérait jadis la bilirubine comme inoffensive, et la présence à l'état normal de quantités notables de bilirubine dans le sérum du sang de cheval rend cette manière de voir très vraisemblable. Cependant quelques auteurs attribuent au dépôt des pigments dans le tissu cellulaire cutané le prurit parfois si intense qui accompagne l'ictère (Nothnagel) (5). Récemment Bouchard (6), de Bruin (7), ont montré que la bile décolorée, injectée dans l'oreille du lapin est beaucoup moins toxique que la bile en nature. Les effets toxiques de la bilirubine dans le sang des ictériques ne peuvent donc être niés, bien que Plästerer, Rywosch, van Ackeren (8) estiment que cette intoxication n'est pas aussi grave que le veut Bouchard.

Au contraire la toxicité des acides biliaires est nettement établie. Ces composés

(1) Pour la bibliographie de cette question, voir l'ouvrage déjà cité de von Noorden et surtout la monographie de Stadelmann, *Der Ikterus*, Stuttgart, 1891. Il convient d'ajouter ici que s'il n'existe pas d'ictère hématogène, on peut cependant observer la formation de matières colorantes biliaires dans les tissus aux dépens de l'hémoglobine, telle qu'elle se produit par exemple au cours de la résorption du sang extravasé ou injecté dans le tissu cellulaire (voy. t. I, p. 289). Mais cette résorption n'est jamais assez active pour produire de l'ictère. On connaît donc une production anhépatogène de pigments biliaires, mais l'ictère vrai est toujours hépatogène. (Stadelmann.)

(2) Saunders, cité par von Noorden, *loc. cit.*, p. 278.

(3) Frerichs, *Klinik der Leberkrankheiten*, t. I., p. 99, 1858.

(4) Quincke, *Virchow's Arch.*, t. XCV, p. 125, 1884.

(5) Nothnagel. *Wien. med. Wochenschr.*, 1891, n°s 1, 3 et 4.

(6) Bouchard, *Leçons sur les auto-intoxications*, Paris, 1887, p. 85 et 240.

(7) De Bruin, *Schmidt's Jahresb.*, t. CCXXXIV, p. 237, 1892.

(8) Plästerer, *Inaug.-Dissert.*, Wurzburg, 1890. — Riwosch, *Arb. aus. d. pharm. Inst. in Dorpat*, t. VII, p. 157, 1891. — Van Ackeren, cité par von Noorden, *Path. d. Stoffwechsels*, p. 279.

sont en effet des poisons des hématies sur lesquelles ils exercent une action dissolvante énergique. Ils agissent en outre sur le cœur et sur le système nerveux central. En ce qui concerne la destruction des globules, cette action que l'on observe très nettement *in vitro*, n'intervient à coup sûr que d'une manière tout à fait secondaire au cours de l'ictère, car la plupart des observateurs ont trouvé que la richesse globulaire du sang n'est pas atteinte dans cette affection. Becquerel et Rodier signalent même dans l'ictère une augmentation du poids des globules. La numération fournit d'autre part un chiffre normal de globules (de 4.700.000 à 5.500.000, d'après von Limbeck (1) et Kronig (2), ou à peine diminué (3.400.000 à 3.800.000, d'après Limbeck). La densité est normale (1057-1064, d'après Sigl (3), ainsi que le poids des matériaux fixes (von Noorden). Enfin l'alcalinité, dans l'ictère catarrhal franc, n'est pas sensiblement diminuée (von Jaksch) (4), ce qui plaide également contre l'hypothèse d'une fonte considérable de globules rouges. D'ailleurs l'analyse de l'urine montre que la quantité d'acides biliaires éliminés ne dépasse guère $0^{gr},34$ en 24 heures, et que très rapidement, au bout de quelques jours déjà, on n'en trouve plus que des traces.

Ce fait ne tient pas à une rapide oxydation des acides biliaires dans le sang, car Stadelmann (5) confirmant ici des observations éparses déjà nombreuses, a démontré que les sels biliaires qui pénètrent dans le sang ne sont pas détruits, mais au contraire rapidement éliminés par la bile. C'est la production même de ces composés par le foie qui se restreint dans des proportions considérables dès les premiers jours de la maladie. G. F. Yeo et E. F. Herroun (6) ont pu démontrer ce fait directement par l'analyse de la bile recueillie à l'aide d'une fistule chirurgicale chez un malade atteint d'obstruction du canal cholédoque. Le volume recueilli était en moyenne de $374^{cc},5$ qui ne contenaient que 0,055 p. 100 de glycocholate de sodium et 0,165 p. 100 de taurocholate, tandis qu'à l'état normal le taux des sels biliaires dépasse 2 p. 100. Ainsi s'explique sans doute ce fait que les symptômes de l'empoisonnement par les acides biliaires (ralentissement du pouls, prurit), ne sont très marqués que durant les premiers jours de l'ictère.

Bien que circulant dans le sang en quantité très faible, les acides biliaires n'en produisent pas moins une action très nette sur le système circulatoire. Il y a ralentissement des contractions cardiaques avec paralysie des vaisseaux périphériques, phénomène qui, d'après von Noorden, explique l'hypothermie, souvent observée chez les ictériques, d'une manière beaucoup plus simple que l'action dissolvante des sels biliaires sur les globules et la diminution corrélative des oxydations. L'action des acides biliaires sur le système nerveux central se traduit dans les cas bénins par de l'abattement et de la fatigue, signe

(1) Von Limbeck, *Klinische Path. des Blutes*, Iéna, 1892, p. 173 (cité d'après von Noorden, (*loc. cit.*).

(2) D'après des expériences faites sous la direction de von Noorden, *loc. cit.*

(3) Sigl, *Wiener klin. Woschenschr.*, 1891, n° 33, p. 606.

(4) Von Jaksch, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XIII, p. 350, 1888.

(5) Stadelmann, *Der Ikterus*. Stuttgart, 1891. — Winteler, *Inaug.-Dissert.* Dorpat, 1892 (avec une bibliographie complète).

(6) Yeo et Herroun, *Journ. of. Physiol.*, t. V, p. 116, 1884.

clinique bien connu de l'ictère, et dans les cas graves, tels que le réalise l'expérimentation chez les animaux, par des convulsions ou un coma profond. Mais il est douteux, d'après Stadelmann, que le coma mortel, qui termine souvent l'atrophie du foie, l'intoxication phosphorée, puissent être rapportés à une intoxication par les acides biliaires.

Cirrhose du foie. — Lorsque l'affection est avancée, on constate presque toujours une hydrémie marquée. En même temps, l'alcalinité diminue, d'après von Jaksch, ce qui s'accorde bien avec l'hypothèse d'une fonte des globules rouges. Comme l'urine est d'autre part très riche en urobiline et que Maragliano a constaté *in vitro* une diminution de la résistance des globules, il est permis d'induire de ces faits que la destruction des globules rouges se fait dans des proportions exagérées.

3. *Maladies du rein.*

L'hydrémie est un des signes hématologiques les plus nets et les plus constants dans les affections du rein, accompagnées d'œdème. Hammerschlag (1), vérifiant en cela d'anciennes observations de Becquerel et Rodier, de Frerichs, a trouvé fréquemment pour le sérum des densités de 1020-1025, alors que le chiffre moyen est de 1029-1031 à l'état normal. Ce fait, confirmé par un grand nombre d'autres observateurs, est dû bien plus à une augmentation de la proportion d'eau du sang qu'à la diminution des globules ou de l'hémoglobine. Il s'agit donc ici d'une véritable hydrémie, tandis que dans les œdèmes par pure stase sanguine, la concentration du sang, lorsqu'elle est modifiée, ne s'éloigne pas de la normale dans des proportions aussi considérables que dans l'œdème de la néphrite. Cohnheim, von Noorden (2) insistent d'ailleurs beaucoup sur ce fait que l'insuffisance du filtre rénal est loin d'expliquer à elle seule la production de l'œdème néphritique, car on voit fréquemment l'œdème persister chez les brightiques chroniques pendant des semaines et des mois alors que la diurèse s'est rétablie ou s'est maintenue dans d'excellentes conditions, et qu'elle est aidée souvent par une diaphorèse active. Visiblement, le sang et les tissus, peut-être sous l'influence de corps toxiques retenus dans l'organisme, exercent sur l'eau une attraction anormale et en gardent des proportions plus fortes qu'à l'état physiologique.

L'alcalinité du sang paraît rester normale dans les cas de néphrite sans urémie, mais, d'après von Jaksch, elle s'abaisse considérablement sitôt que l'intoxication urémique s'installe, au point qu'elle ne vaut plus que 28^{mgr} de soude (Na OH) pour 100^{gr} de sang.

Pour von Jaksch, cet abaissement du titre hémo-alcalimétrique est de règle dans l'urémie et révèle une intoxication acide qui, pour cet auteur, est une des

(1) Hammerschlag, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1891, p. 325. — Pour la bibliographie, voy. von Noorden, *loc. cit.*, p. 376 et 385.
(2) Voy. von Noorden, *loc. cit.*, p. 323.

causes des accidents urémiques, tandis que von Limbeek soutient que cette diminution de l'alcalinité n'est qu'un phénomène secondaire (1).

On sait que les accidents urémiques ont été successivement rattachés à l'accumulation dans le sang de divers principes urinaires, en particulier de l'urée, de la créatinine, de l'ammoniaque, des sels de potasse. L'accumulation de l'urée est indéniable; elle a été observée très fréquemment. Au lieu du chiffre normal de 0,01 à 0,05 p. 100, on en trouve souvent 0,1 à 0,2 p. 100 et même jusqu'à 0,3 à 0,8 p. 100 (2), ces chiffres extrêmes se rapportant surtout à du sang recueilli pendant l'agonie ou après la mort. Mais on sait aujourd'hui que les accidents urémiques peuvent se produire sans qu'il y ait accumulation d'urée et qu'en général la théorie qui fait de l'urée la cause de l'intoxication urémique n'est plus soutenable aujourd'hui. On en peut dire autant de l'ammoniaque, invoqué par Frérichs dans sa théorie bien connue de l'*ammoniémie*, puisque des dosages précis ont montré que même dans les cas d'urémie intense, la proportion d'ammoniaque dans le sang n'est pas augmentée (3). En ce qui concerne la créatinine qui a été aussi incriminée, la question reste ouverte. Elle a repris un nouvel intérêt depuis que Landois a montré que cette substance agit sur les centres de l'écorce grise du cerveau et produit du coma et des crampes. Mais l'accumulation de cette substance dans le sang n'est pas nettement démontrée, malgré les observations de Schottin, Oppler, Hoppe et les déterminations de K.-B. Hoffmann, qui a fait voir que dans la néphrite, la proportion de créatinine des urines est considérablement diminuée, même lorsque l'alimentation apporte des quantités considérables de cette substance. L'acide urique a été présenté aussi comme s'éliminant difficilement chez le brightique et comme devant par conséquent s'accumuler dans l'organisme et par suite dans le sang. Les recherches de Garrod (4), confirmées par le récent travail de von Jaksch (5), démontrent qu'il peut y avoir effectivement accumulation d'acide urique dans le sang pendant la néphrite, mais il est inexact de prétendre que la proportion de cet acide est toujours diminuée dans l'urine des brightiques, car les dosages précis, opérés par von Ackeren (6), Stadthagen (7) à l'aide de la méthode de Salkowski-Ludwig, ont donné des résultats toujours très rapprochés de la normale. La rétention de l'acide urique paraît donc ne se produire que tardivement. Celle des sels potassiques, invoquée par Feltz et Ritter (8), affirmée par d'Espine (9), n'a pu être vérifiée ultérieurement ni par Horbaczenski dans l'examen quantitatif du sang

(1) Von Jaksch, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XIII, p. 350, 1888. — *Prager Festschr.*, 1890, p. 79, et *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 439, 1891. — Von Limbeck, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXX, p. 195, 1892.

(2) Voy. Gréhant et Quinquaud, *Comptes rendus*, t. XCIX, p. 383. — D'Espine, *Rev. de méd.*, 1884, p. 689.

(3) Voy. V. Noorden, *loc. cit.*, p. 368, 369, 378, etc., et Landois, *Die Urämie*, Vienne et Leipzig, 1890.

(4) Garrod, *Méd. chir. transactions*, t. XXXI, p. 92.

(5) Von Jaksch, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 439, 1891.

(6) Van Ackeren, *Charité-Annalen*, t. XVII, p. 206, 1892.

(7) Stadthagen, *Virchow's Arch.*, t. CIX, p. 393, 1887.

(8) Feltz et Ritter, *L'Urémie expérimentale*, Paris, 1881.

(9) D'Espine, *Rev. de Méd.*, 1884, p. 689.

d'urémiques et d'éclamptiques, ni par Snyers et von Limbeck (1) chez des chiens rendus urémiques par ligature des uretères.

L'étude des altérations du sang n'a donc encore conduit à aucune théorie définitive sur les causes chimiques de l'intoxication urémique. Aucun des principes urinaires successivement incriminés — urée, ammoniaque, créatinine, sels de potasse — ne donne d'ailleurs, quand on étudie ses propriétés physiologiques, le tableau de l'attaque urémique, si bien que l'on tend de divers côtés à rapporter ces accidents à l'ensemble des principes de l'urine. Il est possible aussi, d'après von Noorden (2), que le poison urémique ne se trouve pas parmi les constituants de l'urine normale, mais que ce corps ne prenne naissance que secondairement et soit un produit d'une désassimilation anormale des cellules de l'organisme, intoxiquées par les produits urinaires diffusés à travers tout l'organisme. Notons encore que, d'après Bouchard (3), l'urine perd au cours de la néphrite sa toxicité normale et que l'accès urémique éclate lorsque ces toxines urinaires se sont accumulées en quantité suffisante dans le sang.

4. *Maladies du cœur.*

On a admis pendant longtemps que l'état du sang dans les affections cardiaques avec troubles compensateurs est surtout caractérisé par une *pléthore hydrémique*, et l'on se représente habituellement ce système circulatoire comme rempli dans ces cas par un volume excessif de sang fortement aqueux. Mais on sait depuis quelques années, grâce aux travaux de Bamberger (4) et Lichtheim (5), repris et étendus par un grand nombre d'observateurs, que le sang des capillaires présente plutôt un épaississement marqué : la densité, le résidu fixe, la teneur en hémoglobine, la richesse globulaire sont augmentés chaque fois qu'il y a stase sanguine avec œdème prononcé. Ce fait se comprend aisément, si l'on se reporte à ce qui a été dit précédemment (p. 199) sur l'épaississement très rapide que subit le sang veineux à la suite d'une gêne circulatoire même de faible durée. On peut donc admettre que la stase sanguine des cardiaques produit un effet analogue. Mais le phénomène est en réalité plus compliqué, et dans certains cas on a pu constater nettement que cet épaississement, cette hyperglobulie du sang des capillaires masque un réel état hydrémique. En effet, en déterminant la densité du *sérum* des capillaires chez 28 malades, avec troubles cardiaques non compensés, Hammerschlag (6) a trouvé chez 12 d'entre eux cette densité abaissée jusqu'à 1025 (contre 1029-1031 à l'état normal), tandis que le *sang* des capillaires présentait une densité s'élevant jusqu'à 1070 (contre 1055 environ à l'état normal). Le poids des matériaux solides restait d'ailleurs dans ces cas à peu près normal, plutôt diminué, et von Noorden fait remarquer très justement

(1) Snyers, *Bull. de l'Acad. de med. belge*, 3ᵉ série, t. XVI. — Von Limbeck, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXX, p. 180, 1892.
(2) Von Noorden, *loc. cit.*, p. 381.
(3) Bouchard, *Leçons sur les auto-intoxications*, Paris, 1887, p. 118.
(4) Bamberger, *Wien. klin. Woch.*, 1888, n° 1.
(5) Lichtheim, *Congr. f. inn. Med.*, t. VII, p. 36, 1888.
(6) Hammerschlag, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XXI, p. 486, 1892.

que c'est là un exemple de plus de la ténacité avec laquelle le sang maintient et défend sa composition centésimale : lorsqu'il ne peut pas se débarrasser de l'excès d'eau qu'il contient par la voie cutanée ou rénale, il le déverse du côté des tissus ou des cavités séreuses et rétablit de la sorte sa richesse centésimale.

Au sujet de l'*alcalinité du sang*, les indications sont rares et contradictoires. Lépine a observé chez un malade avec cyanose une diminution du titre alcalimétrique ; von Jaksch et Peiper, au contraire, signalent une légère augmentation (1). D'autre part, Araki (2) a signalé dans le sang des malades atteints de dyspnée la présence de l'acide lactique, et von Jaksch (3) celle de l'acide urique en quantité anormale.

L'hydrobilirubine, qui est toujours si abondamment représentée dans l'urine au cours des affections s'accompagnant de stase sanguine, doit aussi se rencontrer dans le sang. En fait, sa présence pendant la vie n'a été constatée qu'une fois par D. Gerhardt. Mais on la trouve d'une manière constante dans les transsudats séreux tant sur le vivant qu'après la mort. On a trouvé également dans le sérum sanguin, chez le vivant, la bilirubine, même dans les cas où le pigment a passé dans le sang en quantité trop petite pour être éliminé sensiblement par les urines (4).

(1) Voy. Drouin, *Thèse de Paris*, 1892, p. 176 et 177.
(2) Araki, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 335 et 546, 1891 ; t. XVI, p. 453, 1892.
(3) Von Jaksch, *loc. cit.*
(4) Voy. von Noorden, *Lehrb. d. Path. des Stoffwechsels*, Berlin, 1893, p. 324.

LIVRE II.

LA RESPIRATION.

GÉNÉRALITÉS.

Toute cellule vivante respire, c'est-à-dire qu'elle emprunte de l'oxygène au milieu extérieur et rejette au dehors de l'acide carbonique (et de l'eau). C'est là un phénomène constant, et l'on peut dire identique à la vie, quelle que soit l'infinie variété des formes que celle-ci revêt dans le monde animal ou végétal.

C'est qu'entre ces échanges gazeux respiratoires et l'ensemble des échanges nutritifs — c'est-à-dire toute l'activité vitale d'un organisme — le lien est intime et profond. Toute manifestation de la vie, à la considérer au point de vue physico-chimique, présente ce double aspect. Elle est d'une part une dépense d'énergie. Elle s'accompagne d'autre part d'une désagrégation plus ou moins profonde des matériaux organiques dont dispose l'être vivant, et c'est l'énergie fournie par cette transformation chimique qui se dépense au dehors dans l'accomplissement de l'acte vital considéré. Or, si nous ne concevons plus aujourd'hui ces transformations chimiques comme identiques à des phénomènes d'oxydation, du moins sommes-nous certains que parmi les phénomènes chimiques qui, dans la cellule, s'intercalent entre l'absorption d'oxygène et l'élimination d'acide carbonique, les combustions respiratoires tiennent une grande place.

On a déjà donné précédemment (1) quelques notions générales sur les relations qui existent entre les échanges gazeux respiratoires et l'ensemble des mutations de matières, et l'on reviendra plus longuement sur ces relations dans la dernière partie de cet ouvrage, à propos de l'étude de la production de la chaleur et de l'énergie chez les êtres vivants. La présente étude de la respiration ne

(1) Voy. au début de cet ouvrage, t. I, p. 2 et suiv. et p. 13 et suiv.

s'applique qu'au côté extérieur du phénomène, à l'étude des échanges gazeux respiratoires, et de leurs variations physiologiques et pathologiques.

Les échanges respiratoires d'un organisme complexe sont la somme des échanges qui se passent dans chacun des éléments cellulaires dont l'association constitue cet organisme. Mais on conçoit que le mécanisme par lequel s'opèrent ces échanges varie avec le degré de complexité de l'organisme considéré.

Pour les êtres vivants monocellulaires, ou constitués par la réunion d'un nombre relativement petit d'éléments cellulaires, de simples phénomènes de diffusion entre l'organisme et le milieu ambiant (air ou eau aérée) suffisent pour assurer un apport convenable d'oxygène et une élimination suffisamment rapide d'acide carbonique (et d'eau). Mais si l'on passe à des organismes plus complexes, à tissus fortement différenciés, on voit apparaître des appareils spéciaux destinés à assurer aux diverses parties de l'organisme des échanges respiratoires en rapport avec leur activité vitale.

Deux grands mécanismes apparaissent alors. Tantôt c'est le milieu oxygéné extérieur, air ou eau, qui pénètre lui-même au sein des tissus, va en quelque sorte au-devant des cellules, leur apporte l'oxygène dont elles ont besoin, et emporte l'acide carbonique qu'elles exhalent. C'est le cas des tubes trachéaux des insectes ou des systèmes aquifères des cœlentérées. Tantôt au contraire, et c'est le cas le plus complexe — celui des organismes supérieurs — les tissus viennent en quelque sorte au-devant du milieu extérieur, grâce à l'interposition d'un liquide spécial, le sang, qu'une circulation appropriée vient mettre en contact incessant d'une part avec les tissus, et d'autre part, grâce à des organes spéciaux (poumons ou branchies), avec le milieu extérieur. Grâce à ce liquide, la respiration s'accomplit en deux phases : dans l'une, le sang emprunte au milieu extérieur l'oxygène nécessaire à la vie et exhale l'acide carbonique (et l'eau) : c'est la *respiration externe* ou *pulmonaire;* dans l'autre, les tissus empruntent au sang l'oxygène qu'il apporte et lui restituent l'acide carbonique : c'est la respiration proprement dite, la *respiration interne* ou *des tissus.*

Les anciens paraissent n'avoir eu que des notions très vagues et très confuses sur les effets de la respiration (1). Hippocrate attribuait confusément à l'air la propriété de transmettre au corps par l'acte de la respiration, un « esprit », tandis que pour Aristote le but de la respiration était simplement le rafraîchissement du sang. Il admettait en outre, comme du reste Galien et la plupart des anciens anatomistes, que l'air passe immédiatement du poumon dans le cœur et de là dans les artères. Cette idée touchant le rôle des artères se maintint pendant tout le moyen âge jusqu'au XV[e] siècle, et même au delà, puisqu'on la retrouve encore dans Descartes, et ne disparut complètement qu'avec le triomphe de la doctrine de Harwey.

Léonard de Vinci paraît avoir vu le premier que le feu consomme une partie

(1) Pour la bibliographie relative à cet historique, voyez : Ferd. Hœfer, *Histoire de la chimie*, Paris, 1843. — H. Milne Edwards, *Leçons sur la physiol.*, etc., t. I, p. 375, 1857. — P. Bert, *Physiol. comp. de la respiration*, Paris, 1870. — Zuntz, *Blutgase und respiratorischer Gaswechsel* in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 2[e] partie, p. 5. — Mac Kendrick, *Biol. Centralblatt*, t. VIII, p. 531 et 551, 1888-1889, etc.

de l'air, et qu'aucun animal ne peut vivre dans de l'air devenu incapable d'alimenter une flamme. Plus tard Robert Boyle (1627-1691), utilisant la machine pneumatique découverte par Otto de Guericke en 1650, montra que tous les animaux, même ceux qui vivent dans l'eau, et les insectes, etc., tombent en état de mort apparente quand on leur soustrait l'air et reviennent à la vie lorsqu'on leur restitue ce fluide, et J. Bernouilli compléta cette démonstration en 1690, en ce qui concerne les poissons, en montrant que ces animaux meurent dans l'eau bouillie.

A cette époque, du reste, les découvertes touchant la respiration s'accumulent si rapidement qu'il semble que la vérité tout entière sur cet important phénomène allait être saisie cent ans avant Lavoisier. C'est d'abord Nicolas Le Fèvre (1660) qui, après avoir reconnu, comme son contemporain J. Rey, que la calcination des métaux augmente leur poids, attribue ce phénomène à la fixation d'un « esprit universel ». « Dans la respiration, dit-il, l'air ne rafraîchit pas seulement le sang, mais encore au moyen de l'esprit universel, il subtilise et volatilise toutes les superfluités de ce liquide. »

Presqu'à la même époque, le médecin anglais John Mayow (1669), par une intuition de génie bien plus qu'en partant d'expériences précises, énonce cette proposition que l'air n'est point un tout homogène, mais qu'il renferme des particules propres à engendrer le salpêtre et les acides, et à se fixer sur les corps en combustion et sur le sang dans la respiration. En faisant respirer un animal et brûler une bougie dans un espace clos, Mayow vit que les deux phénomènes s'accomplissent simultanément dans un temps qui est la moitié de celui dans lequel ils ont lieu chacun séparément, et il conclut : *Credendum est animalia ignemque particulas ejusdem generis ex ære exhaurire.* Ces particules spéciales de Mayow, *particulæ nitro-æreæ*, *spiritus nitro-æreus*, c'est l'oxygène que Priestley devait découvrir cent ans après. Mayow ajoute que ces particules, en pénétrant dans le poumon, amènent la rutilance du sang artériel et produisent la chaleur animale par une sorte de fermentation. Son compatriote l'anatomiste Thomas Willis (1661), adoptant l'idée de Mayow sur l'absorption d'un principe aérien qu'il nomme *pabulum nitrosum*, pendant la combustion et la respiration, admet que le sang s'échauffe par suite d'une combustion lente qu'il éprouve dans la respiration. D'autre part, Fracassati (1665) signale ce fait que le caillot noirâtre fourni par le sang veineux devient rouge au contact de l'air, et Lower (1669) constate, en ouvrant le thorax d'un animal, que le sang entre noir dans le poumon et en ressort rutilant, quand on entretient la respiration artificielle, qu'il reste noir au contraire, quand la respiration est suspendue, et il attribue la rutilance du sang à l'action de l'air et à la pénétration dans le sang de l'*esprit nitro-aérien*.

On voit donc que dès la seconde moitié du XVII[e] siècle, on était bien près de saisir le vrai sens des phénomènes de la respiration. Mais ces idées n'eurent point d'influence sur le développement de la chimie et de la physiologie. En effet, en chimie le règne du phlogistique allait commencer, et cette idée devait dominer les esprits jusqu'à Lavoisier. D'autre part, en physiologie, les iatromécaniciens, cherchant le point de départ de leurs doctrines dans des hypothèses mécaniques, allaient aboutir à des théories d'autant plus erronées, qu'elles

étaient plus logiquement déduites de suppositions gratuites ou de faits incomplètement observés.

C'est en vain que dans tout le cours du XVIII[e] siècle les faits expérimentaux s'accumulent, plus nombreux et plus précis. Sous l'influence de l'idée sthalienne et des doctrines des iatro-mécaniciens, toutes les découvertes réalisées dans l'ordre des faits ne peuvent aboutir à une synthèse exacte. C'est en vain que J. Black, de Glasgow, démontre en 1757 la présence dans l'air expiré de *l'air fixe* ou *gaz sylvestre* de van Helmont (acide carbonique). C'est en vain que Priestley, qui a tant fait pour la connaissance des gaz, institue, dès 1770 environ, d'importantes recherches sur la respiration des animaux. Il prouve que l'air fixe, l'air commun qui a servi à transformer les métaux en *chaux* (oxydes), et l'air vicié par la combustion d'une bougie, par la fermentation, par la putréfaction et par la combustion du charbon, font périr les animaux, aussi bien que l'air commun altéré par leur respiration. Il montre, en outre, que l'air commun, ainsi vicié par la combustion du charbon ou par la respiration, contient de l'air fixe, et que pour rendre cet air *respirable*, il suffit de le tenir pendant quelques jours en contact avec une plante en pleine végétation.

Il comprit toute la portée de cette belle expérience et développa des idées très justes sur l'antagonisme des végétaux et des animaux considéré comme cause de l'invariabilité de composition de l'atmosphère. Plus tard Priestley découvrit l'oxygène qu'il appela *air déphlogistiqué*, et il montra que ce gaz entretient la respiration plus longtemps que l'air commun, mais en se chargeant peu à peu comme ce dernier d'air fixe. Enfin il fit voir par une série d'expériences très bien conçues et très démonstratives que l'air commun et l'air déphlogistiqué jouissent seuls de la propriété de rendre au sang veineux la couleur rutilante du sang artériel, et que cette action s'exerce même à travers une membrane organique humide, tandis que du sang rutilant artériel prend la couleur noirâtre du sang veineux, quand on le met en contact avec de l'air déphlogistiqué (azote), de l'air inflammable (hydrogène) ou de l'air fixe (acide carbonique).

Il semble qu'après des expériences aussi précises et une observation aussi complète des phénomènes extérieurs de la respiration, la véritable théorie de la combustion respiratoire devait s'imposer à l'esprit de cet homme de génie. Mais embarrassé dans la théorie de Stahl, Priestley méconnut la signification des faits qu'il avait si bien observés et fit de la respiration un *procédé phlogistique*.

Tel était l'état de la question lorsque Lavoisier, après avoir établi la composition de l'air dans son expérience célèbre de la calcination du mercure et ruiné la théorie du phlogistique, se tourne du côté de la physiologie. Dès 1777 il ramène les phénomènes chimiques de la respiration à une combustion de carbone. Sous une cloche remplie d'air et renversée sur le mercure, il place de petits animaux, et après leur mort, il constate que leur respiration a consommé une partie de l'oxygène, n'a fait subir aucune modification à l'azote, et enfin qu'à l'oxygène disparu s'est substitué un volume sensiblement égal d'acide carbonique. Parvenu à ce point, il résume ainsi l'ensemble des faits observés (1) :

(1) *Mémoires de l'Acad. des sciences*, 1777, p. 183, et *Œuvres de Lavoisier*, t. II, p. 180.

« Il résulte de ces expériences que pour ramener à l'état d'air commun et respirable l'air qui a été vicié par la respiration, il faut opérer deux effets : 1° enlever à cet air par un alcali caustique la portion d'acide crayeux aériforme (acide carbonique) qu'il renferme ; 2° lui rendre une quantité d'air éminemment respirable (oxygène) égale à celle qu'il a perdue.

« La respiration, par une suite nécessaire, opère l'inverse de ces deux effets, et je me trouve à cet effet conduit à deux conséquences probables et entre lesquelles l'expérience ne m'a pas encore mis en état de prononcer.

« Il arrive de deux choses l'une par l'effet de la respiration : ou la portion d'air éminemment respirable contenue dans l'air de l'atmosphère est convertie en acide crayeux aériforme en passant par le poumon; ou bien il se fait un échange dans ce viscère : d'une part, l'air éminemment respirable est absorbé, et, d'autre part, le poumon restitue à la place une partie d'acide crayeux aériforme presque égale en volume. »

Après avoir posé dans son mémoire *sur la combustion en général* (1) et dans son grand travail *sur la chaleur* (2) (fait en collaboration avec Laplace) les fondements de toutes nos connaissances sur la production de la chaleur animale et l'origine de l'énergie chez les êtres vivants (3), Lavoisier (4) complète en 1785 ses recherches sur la respiration par une remarque nouvelle. Il avait déjà constaté que la totalité de l'oxygène disparu pendant la respiration ne se retrouve pas sous la forme d'acide carbonique. Des expériences plus précises lui montrèrent que sur 100 p. d'oxygène absorbé, 81 p. seulement sont expirées par l'animal sous la forme d'acide carbonique. Les 19 autres ne se retrouvent pas dans les produits gazeux de la respiration. Lavoisier crut pouvoir admettre que cet oxygène formait de l'eau avec de l'hydrogène fourni par le sang.

Ces découvertes mémorables furent complétées bientôt par toute une série de recherches établissant l'exactitude de la théorie de Lavoisier pour toutes les catégories d'animaux. Tels sont les travaux de Vauquelin (5) sur la respiration des insectes et des vers; ceux de Spallanzani (6) sur les annélides, les mollusques, les crustacés, les insectes, les reptiles et les oiseaux; ceux de Humboldt et Provençal (7) sur les poissons. En ce qui concerne les embryons, J. Mayow avait déjà émis l'avis qu'ils possèdent une respiration analogue à celle de l'animal développé, hypothèse confirmée dès 1736, Réaumur qui fit voir qu'un enduit imperméable arrête absolument le développement de l'œuf de poule.

Lavoisier avait au début laissé en suspens une question très importante, celle du lieu où s'opère le phénomène de la combustion respiratoire. (Voy. plus haut.) Ce n'est que plus tard, dans son mémoire en collaboration avec Séguin (8),

(1) *Œuvres de Lavoisier*, t. II, p. 232.
(2) *Ibid*, t. II, p. 318.
(3) Voy. au début de cet ouvrage, p. 14.
(4) *Œuvres de Lavoisier*, t. II, p. 676.
(5) Vauquelin, *Ann. de Chimie*, t. XII, p. 173, 1792.
(6) Spallanzani, *Mém. sur la respiration*, trad. par Sennebier, Genève, 1803, et *Rapport de l'air avec les êtres organisés*, Genève, 1807.
(7) Humboldt et Provençal, *Mém. de la Soc. d'Arcueil*, t. II, p. 359, 1809.
(8) *Œuvres de Lavoisier*, t. II, p. 180 et suiv.

qu'il se prononça nettement sur ce point, et qu'il plaça dans le poumon même le siège de la production de l'acide carbonique et de l'eau. Quant à l'objection qui se posait aussitôt relativement à l'échauffement du poumon, il essayait d'y échapper en supposant que le départ de l'acide carbonique dans le poumon a pour effet d'augmenter la chaleur spécifique du sang.

Plus tard Lagrange et Hassenfratz (1) développèrent les objections nombreuses qui se dressent contre cette théorie, quand on compare la température des diverses parties du corps, mais les premières preuves expérimentales directes qu'on peut opposer à cette théorie furent apportées par Spallanzani (2), qui constata notamment que des limaçons exhalent dans une atmosphère d'hydrogène pur autant d'acide carbonique que dans l'air. D'autre part, en 1824, William Edwards (3) montra que si l'on introduit sous une cloche remplie d'hydrogène une grenouille que l'on a eu soin de comprimer sous le mercure afin de vider ses poumons, on trouve qu'au bout de huit heures l'animal a exhalé un volume d'acide carbonique supérieur à celui de son corps.

Il fallait donc accepter que le sang absorbe simplement l'oxygène dans le poumon pour le porter jusqu'aux tissus, et d'autre part, qu'il transporte en sens inverse l'acide carbonique produit au niveau des capillaires généraux. Mais cette conclusion ne pouvait être solidement assise que sur une connaissance précise des gaz du sang. On montrera dans le prochain chapitre que c'est tout près de nous seulement que la théorie de la respiration a pu recevoir sur ce point le complément qui lui manquait.

Dans l'étude des phénomènes de la respiration, on suivra le plan que voici :

Chapitre I. — *Les gaz du sang.*
— II. — *Répartition et état des gaz dans le sang.*
— III. — *Tension des gaz dans les tissus.*
— IV. — *De l'air dans la respiration.*
— V. — *Les échanges gazeux respiratoires dans les poumons.*
— VI. — *Les échanges gazeux respiratoires entre le sang et les tissus.*
— VII. — *La respiration cutanée et intestinale.*
— VIII. — *Grandeur et variations physiologiques des échanges gazeux respiratoires.*
— IX. — *Variations pathologiques des échanges gazeux respiratoires.*

(1) Hassenfratz, *Ann. de Chimie*, t. IX, p. 266, 1791.

(2) Spallanzani, *loc. cit.*

(3) William Edwards, *De l'influence des agents physiques sur la vie*, p. 437 et suiv., Paris, 1874.

CHAPITRE I.

LES GAZ DU SANG.

§ I. Généralités.

Bien que les premières recherches sur les gaz du sang remontent au XVII[e] siècle, ce n'est qu'à partir de 1838 environ que l'extraction et l'analyse de ces gaz ont donné des résultats suffisamment précis. Aussi est-ce tout près de nous seulement que la théorie de la respiration, telle qu'elle était sortie des travaux de Lavoisier, a pu être complétée par une connaissance plus approfondie des échanges gazeux respiratoires. Dès 1636, Robert Boyle avait constaté que du sang frais défibriné dégage des gaz lorsqu'on le soumet à l'action d'une machine pneumatique, et John Mayow (1674) avait montré que ces gaz sont constitués en partie par ce qu'il appelait « l'esprit intro-aérien » (voy. p. 247). Plus tard Priestley fit voir que de l'hydrogène ou de l'azote, après qu'ils ont été en contact avec du sang artériel, contiennent de l'oxygène, et, en 1794, H. Davy put extraire du sang artériel du veau à la fois de l'oxygène et de l'acide carbonique. Mais la technique de ce genre de recherches était alors si incertaine, que pendant de longues années encore la présence de gaz libres dans le sang fut entièrement niée par des observateurs tels que J. Davy, Jean Müller, Gmelin, Mitscherlich, Tiedemann, tandis que d'autres, parmi lesquels Vogel, Nasse, Bischoff, Collard de Martigny ne parvenaient à extraire du sang que de l'acide carbonique, mais point d'oxygène (1).

Les premiers résultats quantitatifs se rapprochant de la vérité sont ceux de

(1) Pour les indications bibliographiques, voy. Milne Edwards, *Leçons sur la physiol. comparée*, t. I. — Zuntz, *Blutgase und respiratorischer Gaswechsel* in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, Leipzig, 1882, auxquelles nous empruntons cet historique. — (Voy. aussi un historique très étendu dans Mac Kendrick, *Biol. Centralbl.*, t. VIII, p. 531 et 551, 1888-89.)

Magnus (1838-1845) et de Lothar Meyer (1857). Magnus (1) recevait du sang, à l'abri du contact de l'air, dans un vase piriforme rempli de mercure et dont l'extrémité inférieure plongeait dans le mercure. Ce vase était placé ensuite sous la cloche de la machine pneumatique, et en faisant le vide on finissait par produire dans l'extrémité supérieure amincie du vase un vide barométrique dans lequel s'échappaient les gaz du sang. En laissant ensuite rentrer l'air sous la cloche, on comprimait les gaz et on les faisait passer dans un tube vissé sur l'appareil. En répétant plusieurs fois cette opération, Magnus put retirer du sang au bout de 3 heures, de 4 à 8 p. 100 d'acide carbonique et de 1,0 à 3,5 p. 100 d'oxygène (avec 0,5 à 2 p. 100 d'azote). C'étaient, comme on le voit, des résultats encore bien incomplets. Plus tard Lothar Meyer (2) utilisa le vide produit par l'ébullition de l'eau dans un appareil analogue à celui qui sert à l'extraction des gaz de l'eau, en même temps qu'il appliqua à l'analyse des gaz recueillis les méthodes nouvelles que Bunsen venait de faire connaître par un travail demeuré classique, mais les progrès sérieux dans l'étude des gaz du sang ne commencent guère qu'avec l'emploi des machines barométriques.

Déjà utilisé par Collard de Martigny, mais d'une manière très incomplète, le vide barométrique fut employé pour la première fois avec un réel succès par Ludwig et Setschenow. Leur appareil était un grand tube en U, formé de pièces reliées par des tubes en caoutchouc munis de pinces. On le remplissait de mercure, par l'une des branches, et en laissant ensuite écouler le mercure contenu dans l'autre branche par le moyen d'un long tuyau adapté à la partie horizontale de l'U, on produisait dans cette branche un vide barométrique dans lequel se précipitaient les gaz du sang contenu dans un récipient latéral.

Plus tard Pflüger et Helmoltz perfectionnèrent simultanément cet appareil en y adaptant le récipient à mercure mobile qui épargnait des transvasements de mercure fastidieux, et lorsqu'on eut substitué enfin les robinets de verre aux pinces de l'appareil primitif de Ludwig et Setschenow, la pompe barométrique, telle que nous la connaissons aujourd'hui, se trouva constituée dans ses parties essentielles. C'est avec cet appareil, incessamment perfectionné par Ludwig, Bunsen, Pflüger, Setschenow... en Allemagne, par Gréhant, Chauveau,... en France, qu'ont été obtenus la presque totalité des résultats qui vont être exposés.

La méthode chimique de Schützenberger et Rissler, celle de Hüfner ne sont relatives qu'à l'oxygène (3).

§ II. Les gaz du sang artériel et du sang veineux.

Les gaz du sang artériel et du sang veineux ont été l'objet de déterminations extrêmement nombreuses. On donnera plus loin les résultats d'un certain nombre d'entre elles, en même temps que l'on étudiera l'influence de divers facteurs sur la composition des gaz du sang. Pour l'instant il suffira, en citant

(1) Magnus, *Ann. d. Physik.*, t. XL, p. 583, 1838, et t. LXVI, p. 177, 1845.

(2) Lothar Meyer, *Die Gase des Blutes*, Göttingen, 1857.

(3) Voy. dans l'Encyclopédie chimique : *Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*, par Garnier et Schlagdenhauffen, p. 182, et J. Otto, *Pflüger's Arch. f. d. gesamm. Physiol.*, t. XXXVI, p. 30, 1885.

quelques séries d'analyses empruntées aux classiques recherches de Ludwig et de son école, de Pflüger, de P. Bert, etc...., de montrer entre quelles limites oscillent les résultats obtenus. Voici d'abord une série de valeurs relatives au sang artériel (1). Les volumes gazeux se rapportent à 100 volumes de sang et sont ramenés à 0° et à 760^{mm} de mercure :

ESPÈCE ANIMALE		OXYGÈNE	ACIDE carbonique	AZOTE	NOMS DES OBSERVATEURS et nombre des déterminations ayant servi à former la moyenne
Chien	moyenne	22,6	34,3	1,8	E. Pflüger (1); 12 déterminations portant sur des chiens parfaitement bien portants et faites d'après la méthode « d'extraction rapide » de Pflüger, mais avec 3 dosages seulement pour l'acide carbonique.
	maximum	25,4	42,6	3,3	
	minimum	18,7	23,9	1,2	
Chien	moyenne	18,3	37,8	1,8	44 analyses du sang de la carotide faites par Setschenow, Schöffer, Sczelkow, Navrocki, Hirschmann, J. Sachs et Pflüger, réunies par Pflüger (2).
	maximum	24,7	53,4	5,5	
	minimum	11,4	23,3	1,2	
Chien	moyenne	18,4	38,8	2,0	27 analyses de Pflüger et Hirschmann; sang de l'artère fémorale (3).
	maximum	24,6	52,4	4,7	
	minimum	13,6	24,2	1,3	
Chien	moyenne	19,4	40,4	—	P. Bert; moyenne de 100 analyses (4).
	maximum	26,4	50,8	—	
	minimum	14,4	33,0	—	
Chat	moyenne	13,1	28,8	1,3	6 déterminations de Hering (5); les volumes d'oxygène sont un peu trop faibles parce que Hering recueillait le sang dans de l'acide phosphorique.
Mouton	moyenne	10,7	45,1	1,8	2 analyses de Sczelkow (6).
	maximum	11,9	48,3	2,2	
	minimum	9,5	41,9	1,4	
Mouton	moyenne	12,8	—	—	3 analyses de Preyer (7).
Lapin	moyenne	13,2	34,0	2,1	4 analyses de Walter (8).
	maximum	14,6	36,5	2,3	
	minimum	10,7	31,3	1,7	
Homme		21,6	40,3	1,6	1 seule analyse de Setschenow.

(1) Pflüger, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1867, p. 722.
(2) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 274.
(3) Pflüger, *loc. cit.*
(4) P. Bert, *La pression barométrique*, p. 1030.
(5) Hering, *Inaug.-Dissert.*, Dorpat, 1867.
(6) Sczelkow, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1864, p. 516.
(7) Preyer, *Wien. med. Jahrb.*, 1865, p. 145.
(8) Walter, *Arch. f. exp. Path.*, t. VII, p. 148.

(1) Ce tableau est emprunté à Zuntz, *Blutgase und respiratorischer Gaswechsel* in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 35, Leipzig, 1882.

Estor et Saint-Pierre (1) ont soutenu que la teneur du sang artériel en gaz diminue à mesure que l'on s'éloigne du cœur, mais Hirschmann et Pflüger ont montré qu'il n'en est rien. Le sang des petites artères, indépendamment de leur distance au cœur, paraît être cependant moins riche en oxygène que celui des troncs plus gros ; cette différence tiendrait, d'après Mathieu et Urbain, à ce fait que les petites ramifications qui se détachent à angle aigu des gros troncs reçoivent un sang moins riche en globules que celui des gros vaisseaux. La densité du sang des petites ramifications est effectivement plus faible que celle du sang des gros troncs, ce qui confirme l'hypothèse de Mathieu et Urbain, mais ces différences sont minimes (2).

Il n'en va pas de même du sang veineux, dont les gaz ont une composition variable avec le territoire ou l'organe considérés, avec l'état d'activité ou de repos de cet organe, etc... Pour avoir une idée moyenne de la grandeur des échanges gazeux dans l'ensemble des organes, il faut comparer au sang artériel le sang veineux du cœur droit. Ce sang peut être obtenu en poussant une sonde par la veine jugulaire externe droite (chez le chien, le mouton) et à travers l'oreillette jusque dans le ventricule. On doit à Schœffer (3) cinq déterminations complètes de ce genre dont voici les résultats moyens :

	OXYGÈNE	ACIDE CARBONIQUE	AZOTE
Sang artériel.	19,2	39,5	2,7
Sang veineux.	11,9	45,3	1,7
Différences.	7,3	5,8	—

De ces résultats et d'un certain nombre d'autres analyses de Preyer, A. Ewald, Finkler, Paul Bert, Mathieu et Urbain, Zuntz (4) a tiré les moyennes suivantes : Le sang veineux contient 8,15 p. 100 d'oxygène en moins et 9,2 p. 100 d'acide carbonique en plus par le sang artériel.

Ces résultats se rapportent tous au chien. En voici quelques autres relatifs à d'autres mammifères et à des vertébrés ovipares. Preyer (5) a obtenu avec le sang de brebis les résultats moyens suivants :

	Oxygène.	Acide carbonique.
Sang artériel.	12,8	39,6
Sang veineux	6,5	48,3
Différences.	6,3	8,7

(1) Estor et Saint-Pierre, *Journ. de l'anatomie*, etc., t. II, p. 302, 1865. — Hirschmann, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, p. 502, 1866. — Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 274, 1868.

(2) Mathieu et Urbain, *Arch. de Physiol.*, t. IV, 1871. — Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 75.

(3) Schœffer, *Sitzungsber. d. Wien. Acad.*, t. XLI, p. 589, 1860.

(4) Zuntz, *loc. cit.*, p. 37.

(5) Cités d'après Zuntz, *loc. cit.*, p. 40.

Jolyet a déterminé chez un certain nombre d'animaux ovipares la teneur en gaz du sang artériel et du sang veineux, et de plus le volume maximum d'oxygène que chaque espèce sanguine peut fixer par agitation au contact de l'air. Les résultats marqués d'un astérisque se rapportent à des cas où le sang analysé n'a pas été emprunté au même animal :

ESPÈCE ANIMALE	SANG ARTÉRIEL		SANG VEINEUX		OXYGÈNE contenu dans le sang saturé d'air
	O	CO^2	O	CO^2	
Poule	10,0	56,6	4,1	57,5	—
Id.	12,1	40,7	—	—	—
Id.	10,0	47,0	—	—	11,2
Canard	11,8	50,0	4,2	44,8 (?)	—
Id.	13,3	41,0	5,2	36,4	—
Id.	20,0	46,0	9,0	55,0	20,0
Id.	15,2	45,4	—	—	17,0
Id.	14,0	46,3	—	—	14,0
Id. (Moyenne de 4 analyses).	14,1	59,1	—	—	—
Oie	11,2	42,7	—	—	—
Tortue	13,0	54,0	—	—	15,2
Id.	10,0	40,0	—	—	
Couleuvre	10,6	29,7	—	—	12,5
Id.	10,0	26,0	—	—	
Grenouille	12,5	40,0	—	—	11,6
Anguille	—	—	—	—	9,0

Les gaz du sang veineux provenant des divers territoires sanguins seront étudiés plus loin.

Citons encore la composition des gaz du sang asphyxique qui peut être considéré comme du sang veineux dont tous les caractères sont portés à leur dernière puissance. Zuntz a réuni les résultats d'une trentaine d'analyses de sang asphyxique chez le chien provenant de Setschenow, Holmgren, Al. Schmidt, Afanasieff, Thschiriew, H. Büchner, Gaule et Pflüger. Les valeurs moyennes sont les suivantes (1) :

Oxygène	0,96	p. 100.
Acide carbonique	49,53	—
Azote	2,07	—

Chez un cardiaque cyanosé, Lépine (2) a trouvé 64 p. 100 d'acide carbonique.

Présence d'un gaz combustible dans le sang. — Si après avoir extrait à l'aide de la pompe les gaz contenus dans un échantillon de sang de chien, on se débarrasse de l'acide carbonique à l'aide de la potasse, on constate qu'en faisant

(1) Pour la bibliographie, voy. Zuntz, *loc. cit.*, p. 42.
(2) Lépine, *Gazette médicale de Paris*, p. 128, 1873.

passer les gaz restant dans un grisoumètre de Coquillon ou de Gréhant, on obtient, après un certain nombre de passages du courant dans le fil de platine de l'appareil, une légère réduction du volume gazeux, phénomène qui indique la présence d'un gaz combustible. En faisant passer dans l'appareil un peu d'eau de baryte limpide, on obtient parfois un louche léger ou même un précipité. Le gaz est donc de l'hydrogène ou un carbure d'hydrogène (1). Ce fait n'a rien de surprenant, puisqu'il se produit constamment dans l'intestin de petites quantités d'hydrogène, produites par la fermentation butyrique de l'acide lactique, et de formène, résultant de la fermentation de la cellulose (2). De petites quantités de gaz combustibles (hydrogène et formène) ont été trouvées dans les produits de l'expiration et dans le sang (3).

(1) Gréhant, *Les gaz du sang*, Encyclopédie Léauté, p. 119, Paris (sans date).

(2) Voy. dans l'Encyclopédie chimique, *La digestion*, par Garnier et Schlagdenhauffen, p. 338, et *Les aliments*, par Lambling, p. 120.

(3) Voy. p. 302 l'indication du travail de Take et de celui de L. de Saint-Martin.

CHAPITRE II.

RÉPARTITION ET ÉTAT DES GAZ DANS LE SANG.

GÉNÉRALITÉS.

La seule inspection des chiffres cités dans le précédent chapitre montre aussitôt, du moins en ce qui concerne l'oxygène et l'acide carbonique, que ces gaz ne sauraient être simplement dissous dans le sang. Leurs coefficients d'absorption (1) sont en effet pour l'eau distillée à 37° :

	Oxygène.	Acide carbonique.	Azote.
	—	—	—
Hüfner (2).	0,02506	»	0,01239
Ch. Bohr et J. Bock (3) . .	0,02419	0,5629	0,01233
Setschenow (4)	»	0,569	»

(1) Le coefficient de solubilité ou d'absorption d'un gaz vis-à-vis d'un liquide, à une température donnée, représente le volume de ce gaz (ramené à 0° et à la pression de 760^{mm} de mercure) qu'absorbe à cette température l'unité de volume du liquide, lorsqu'il est mis en contact avec une atmosphère de ce gaz ayant une pression de 760^{mm}. Ainsi à 37°, 1.000^{cc} d'eau distillée, agitée avec de l'oxygène pur sous une pression de 760^{mm}, absorbent, d'après Bohr et Bock, 24^{cc},19 d'oxygène (mesurés à 0° et à 760^{mm}). Le même volume d'eau agité avec l'air, à 37° n'en absorbe que :

$$\frac{1.000 \times 0,02419 \times 20,8}{100} = 5^{cc}.$$

(2) Hüfner, *Du Bois Reymond's Arch.*, 1890, p. 26.

(3) Ch. Bohr et J. Bock, *Bulletin de l'Acad. roy. danoise*, séance du 9 mai 1890.

(4) Setschenow, *Mém. de l'Acad. imp. des sciences de Saint-Pétersbourg*, t. XXVI, p. 6, 1879.

En ce qui concerne le sang, on ne possède que des données approximatives. Comme la présence des sels abaisse en général la solubilité des gaz, ainsi que Fernet (1) l'a démontré d'abord pour l'eau salée, on peut considérer les chiffres précités comme un maximum qui n'est sûrement pas dépassé dans le sang. On peut néanmoins tirer quelques indications intéressantes des expériences bien connues de Bert (2), et dont il sera question plus loin, touchant l'action de pressions d'air croissantes sur le sang défibriné à 37°. De ces expériences on peut déduire pour l'azote à 37° un coefficient de solubilité de 0,013. D'autre part, Bunsen a démontré que les coefficients d'absorption de l'oxygène et de l'azote varient parallèlement, et que le premier peut s'obtenir en multipliant le second par le facteur 2,0225. Si l'on veut admettre que cette règle s'applique au liquide sanguin et qu'elle est encore vraie pour la température de 37° (3), on peut calculer pour l'oxygène un coefficient égal à 0,026. Ce que l'on dira plus loin au sujet de l'absorption de l'azote par le sang montrera que ce calcul doit donner un chiffre qui est probablement trop fort. Il est probable que le coefficient d'absorption du sang à 37° pour l'oxygène ne dépasse guère 0,02.

De ce qui précède découle directement cette conclusion, à savoir que des affinités chimiques interviennent nécessairement dans la fixation de l'oxygène et de l'acide carbonique par le sang. Pour l'oxygène, la chose est dès l'abord évidente. En posant égal à 0,026 le coefficient de solubilité de l'oxygène dans le sang à 37°, on peut calculer que 100^{cc} de cette humeur ne peuvent dissoudre physiquement que 0^{cc},50 d'oxygène, et ce chiffre est certainement trop élevé, puisque Pflüger (4) n'a pu extraire du sérum (de sang de chien) que 0^{cc},2 de ce gaz. En ce qui concerne l'acide carbonique, 100^{cc} de sang peuvent à la vérité en dissoudre physiquement 50^{cc} à la température du corps, c'est-à-dire à peu près autant qu'on en trouve dans le sang. Mais une telle quantité impliquerait que la tension de ce gaz dans le sang est égale à une atmosphère, ce qui est impossible *a priori*, puisque la tension totale de *tous* les gaz du sang ne peut atteindre au maximum qu'une atmosphère.

L'oxygène et l'acide carbonique sont donc nécessairement retenus dans le sang par des affinités chimiques, tandis que pour l'azote on se trouve, comme on achèvera de le démontrer plus loin, en présence d'un phénomène purement physique. Étudions maintenant de plus près la répartition de ces trois gaz dans le sang et la forme sous laquelle ils sont fixés par cette humeur.

§ I. Oxygène.

1. *État de l'oxygène dans le sang.*

C'est J. Liebig (5) qui, le premier, a considéré la fixation de l'oxygène par le sang comme une véritable combinaison chimique, qu'il a comparée fort justement

(1) Fernet, *Ann. des sciences nat.*, 4e série, 2e vol., t. VIII, p. 125.
(2) Bert, *La pression barométrique*, Paris, 1878, p. 660, 701, 792.
(3) Bohr et Bock, *loc. cit.*, n'admettent pas la constance de ce facteur 2,0225.
(4) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 73.
(5) Liebig, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXIX, p. 112, 1851.

à l'absorption de l'acide carbonique par les dissolutions de phosphate de soude ou celle du bioxyde d'azote par les dissolutions de sulfate ferreux. Gay-Lussac (1) avait déjà fait remarquer d'ailleurs que les quantités d'oxygène extraites du sang par Magnus étaient beaucoup trop considérables pour qu'il fût possible de les considérer — ainsi que le voulait Magnus lui-même — comme simplement dissoutes dans le sang, mais les premières expériences probantes ne furent apportées que par Fernet (2) et Lothar Meyer (3). Les expériences de Fernet, qui ont un intérêt capital, ont consisté, en ce qui concerne l'oxygène (4), à soumettre du sang, préalablement privé de gaz, à l'action de pressions croissantes d'oxygène et à déterminer les quantités de ce gaz qui sont fixées chaque fois. Fernet a montré ainsi que la quantité d'oxygène fixée par le sang peut se décomposer en deux portions, une première, simplement dissoute dans le liquide sanguin, et variant avec la pression, une seconde chimiquement retenue par les globules et indépendante de la pression, au moins dans certaines limites. Ces résultats, confirmés par les recherches, en partie antérieures, de L. Meyer (5), établissaient nettement l'existence d'une combinaison chimique de l'oxygène dans le sang, et cette conclusion fut confirmée presque aussitôt par l'importante découverte de Claude Bernard (6) touchant l'action de l'oxyde de carbone sur le sang. Ce gaz, en effet, déplace l'oxygène du sang et se substitue à lui, *volume à volume*, ce qui rendait infiniment probable l'existence de combinaisons chimiquement définies. Lorsqu'enfin on eut isolé l'oxyhémoglobine, sous la forme d'une espèce chimique cristalline, Hoppe-Seyler (7) fit voir que ce composé, comme aussi ses dissolutions, abandonnent dans le vide de l'oxygène faiblement combiné et que la matière colorante nouvelle qui prend naissance, l'hémoglobine, se forme avec des réactions spectroscopiques qui sont exactement celles du sang artériel, au moment où il se transforme en sang veineux.

Le sang contient donc sous deux états l'oxygène que l'on en peut extraire au moyen du vide. Une faible portion est physiquement dissoute dans le plasma, le reste est chimiquement combiné à l'hémoglobine. Il convient donc d'étudier de plus près les propriétés de cette combinaison et en particulier sa dissociation en oxygène libre et en hémoglobine dans diverses conditions de température et de pression.

2. *Dissociation de l'oxyhémoglobine.*

La dissociation de l'oxyhémoglobine a été l'objet d'expériences nombreuses

(1) Gay-Lussac, *Ann. de Chim. et de Phys.* [3], t. XI, p. 5, 1844.

(2) Em. Fernet, *Annales des sciences naturelles*, 4e série, t. VIII, analysé par l'auteur (mais avec très peu de résultats numériques) dans le *Journal de la physiologie de l'homme*, etc., p. 177, 1860.

(3) L. Meyer, *Die Gase des Blutes*; Dissertation inaugurale de la Falculté de Médecine de Würzbourg, Göttingen, 1857.

(4) Les expériences de Fernet ont porté à la fois sur l'oxygène et sur l'acide carbonique.

(5) Voy. *Compt. rend.*, t. XLVIII, p. 38, et *Journal de la physiologie*, etc., p. 181, 1860.

(6) Cl. Bernard, *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, p. 184, Paris, 1857, et *Leçons sur les liquides de l'organisme*, t. I, p. 365 et t. II, p. 427, Paris, 1859.

(7) Hoppe-Seyler, *Arch. f. path. Anat.*, t. XI, p. 288 et t. XIII, p. 104.

de Holmgreen (1), Worm-Müller (2), P. Bert (3), mais portant toutes (4) sur du sang défibriné, ou sur l'animal vivant, comme dans les recherches de P. Bert. Ainsi qu'on le montrera dans un instant, le phénomène se présente ici dans des conditions extrêmement complexes, et il est préférable d'exposer d'abord des recherches plus récentes portant sur des dissolutions aqueuses d'oxyhémoglobine. C'est par là d'ailleurs qu'il est logique de commencer, comme le fait très justement remarquer Hüfner (5). Ce n'est que lorsque les lois de la dissociation de l'oxyhémoglobine en solution aqueuse seront bien connues, que l'on pourra aborder avec fruit l'étude du même phénomène dans le sang défibriné, et saisir de la sorte en quoi est modifiée la marche de la dissociation par l'état particulier de l'oxyhémoglobine dans le globule. Enfin la dissociation devra être étudiée sur l'animal vivant, et là interviendront d'autres facteurs, tels que la marche de la ventilation pulmonaire, la rapidité de la circulation, etc., qui pourront modifier plus encore l'image du phénomène de la dissociation *in vitro*.

La dissociation *in vitro* des solutions d'oxyhémoglobine a été étudiée par Worm-Müller (6), Hüfner (7), Brasse (8), Ch. Bohr (9). Les expériences de Hüfner, que ce savant a poursuivi pendant de longues années et avec une technique sans cesse perfectionnée, ont consisté à agiter des dissolutions d'oxyhémoglobine préalablement saturées d'air, avec une atmosphère limitée, formée par un mélange d'azote pur et de quantités croissantes d'oxygène, et à déterminer la pression en oxygène pour laquelle la dissolution cesse d'abandonner des quantités appréciables de ce gaz.

Un premier résultat très net est l'augmentation de la tension de dissociation avec les températures croissantes. Ainsi Worm-Müller a trouvé pour la température ordinaire une tension d'environ 20^{mm} d'oxygène, tandis que pour 34-35°, Hüfner indique $62\text{-}63^{mm}$, et pour 39°, 75^{mm}. Ces résultats sont d'accord avec ceux de Brasse et de Ch. Bohr, et ils confirment des expériences antérieures de P. Bert sur le sang en nature, et dont il sera question plus loin.

La tension de dissociation de l'oxyhémoglobine est surtout intéressante à connaître pour des températures avoisinant 37° (10). Sur ce point, on doit à Hüfner une série de recherches dont les plus récentes et les plus précises ont porté sur l'oxyhémoglobine de sang de bœuf. La grande solubilité de ce pigment dans l'eau permettait de faire varier la concentration des dissolutions dans des

(1) Holmgreen, *Wiener Acad. Sitzungsber*, t. XLVIII, 1re partie, p. 648.

(2) Worm-Müller, *Arb. aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, p. 119, année 1870 (analysé dans Zuntz, *loc. cit.*, p. 52).

(3) P. Bert, *La pression barométrique*, p. 683, etc., Paris, 1878.

(4) A l'exception de deux essais isolés de Worm-Müller.

(5) Hüfner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 289, 1889.

(6) Worm-Müller, *loc. cit.*

(7) Hüfner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VI, p. 94, 1881; t. XII, p. 567, 1888, et t. XIII, p. 285, 1889.

(8) Brasse, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 8e série, t. V, p. 660, 1888.

(9) Ch. Bohr, *Bulletin de l'Acad. roy. danoise*, séance du 9 mai 1890.

(10) Pour la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine à la température de 15°, voy. le travail de Ch. Bohr, *loc. cit.*

limites étendues et de vérifier ainsi ce fait important déjà mis en lumière par les précédentes recherches de Hüfner et celles de Ch. Bohr (1), à savoir que la tension de dissociation n'est pas indépendante de la concentration.

D'après Hüfner, le phénomène de la dissociation de l'oxyhémoglobine tend, comme tous les phénomènes du même genre, vers un certain état d'équilibre. Or, pour la catégorie des phénomènes de dissociation dans laquelle rentre celle de l'oxyhémoglobine, cet état d'équilibre peut être représenté par la formule générale suivante :

$$Cu = C_1 u_1 u_2, \qquad (1)$$

dans laquelle u représente le poids de substance non dissociée contenue dans l'unité de volume, u_1 et u_2 les poids des deux produits de la dissociation, et C et C_1 deux constantes que l'on peut désigner sous le nom de coefficients de vitesse (2). Dans le cas particulier, u devient le poids d'oxyhémoglobine, h_o, qui subsiste dans l'unité de volume de la dissolution au moment où l'équilibre est atteint, et u_1, la quantité d'hémoglobine, h_r, qui a pris naissance. Quant à u_2, il doit représenter ici, non pas la masse totale d'oxygène libérée par le phénomène de dissociation, mais seulement le poids de ce gaz, qui, sous la pression en oxygène supportée par la solution et à la température de l'expérience, peut rester dissous dans le liquide. Il faut en effet admettre que l'état d'équilibre ne s'établit qu'entre les masses actives des différents corps en présence, contenues dans l'unité de volume du milieu, c'est-à-dire de la dissolution. Mais la quantité d'oxygène dissocié qui reste ainsi dissoute dans le liquide est déterminée par l'équation

$$u_2 = \frac{\alpha_t V p_o}{760}, \qquad (2)$$

dans laquelle α_t représente le coefficient de solubilité à la température t de l'expérience, v le volume de la dissolution et $\frac{p_o}{760}$ la pression partielle de l'oxygène. Il résulte de là que si dans une série d'expériences on maintient constants la température, le volume et la nature de la dissolution, la quantité d'oxygène dissous ne dépendra plus que de la pression, et on pourra remplacer u_2 par la grandeur proportionnelle p_o.

L'équation (1) pourra donc s'écrire :

$$C h_o = C_1 h_r p_o,$$

ou bien en posant

$$\frac{C_1}{C} = k,$$

$$\frac{h_o}{h_r p_o} = k.$$

Telle est la relation qui existe entre la grandeur de la dissociation et la pression partielle de l'oxygène. En déterminant donc dans une série d'essais h_o, h_r

(1) Ch. Bohr, *Bull. de l'Acad. roy. danoise*, séance du 9 mai 1870.
(2) Ostwald, *Lehrb. d. allgem. Chem.*, Leipzig, 1887, t. II, p. 671.

et p_o, on obtiendra une fois pour toutes une série de valeurs de k, et l'on pourra ensuite, à l'aide de ces valeurs, calculer aussitôt quelle est la quantité d'hémoglobine h_r qui doit prendre naissance pour chaque valeur de h_o et de p_o.

Pour la détermination des valeurs de k, Hüfner s'est servi de dissolutions légèrement alcalines d'oxyhémoglobine de sang de bœuf et, dans un certain nombre d'expériences, de dissolutions alcalines de globules de sang de bœuf séparés à l'aide de la force centrifuge.

Disons immédiatement que les résultats obtenus de part et d'autre ont présenté toute la concordance désirable. Ces dissolutions, saturées d'air à la température de 35° par une agitation soignée, étaient mises en contact et agitées avec une atmosphère d'azote pur, dans un appareil maintenu tout entier dans un bain d'eau à 35°. On déterminait chaque fois la tension p_o de l'oxygène au moment où l'équilibre de dissociation était atteint.

Hüfner (1) a déterminé ainsi les valeurs de k pour des concentrations variant entre 25 et 3,54 p. 100 d'oxyhémoglobine. A l'aide de ces valeurs, il a calculé ensuite la quantité d'hémoglobine que doivent contenir des dissolutions d'oxyhémoglobine, de concentrations différentes, pour des pressions atmosphériques allant de 760 à 0mm. Nous donnons ci-après trois des tableaux de Hüfner, relatifs à des dissolutions renfermant respectivement 14 p. 100, 6 p. 100 et 4 p. 100 de matière colorante totale H.

Ces tableaux donnent successivement, de gauche à droite, la pression partielle de l'oxygène, la pression atmosphérique totale qui correspond à cette pression en oxygène, la quantité absolue d'hémoglobine h_r qui a pris naissance pour 100cc de dissolution, la quantité d'hémoglobine et la quantité d'oxyhémoglobine qui coexistent dans le liquide, exprimées toutes deux en centièmes du poids total de matière colorante.

(1) Les valeurs de k ainsi obtenues ont dû être corrigées, car en posant la formule $k = \frac{h_o}{h_r p_o}$, on admet implicitement qu'au moment où la dissolution agitée à l'air est introduite dans l'appareil, *toute* la matière colorante qu'elle contient est à l'état d'oxyhémoglobine. Or, la formule ci-dessus montre qu'aussi longtemps que k a une valeur finie, h_r ne peut pas devenir nul, quelle que soit la pression, c'est-à-dire que toute solution d'oxyhémoglobine contient une partie de sa matière colorante à l'état d'hémoglobine, quelle que soit la pression de l'oxygène. (Pour le détail de cette correction des valeurs de k, voy. le mémoire original, p. 9.)

I

H = 14 p. 100; k = 0,415.

PRESSION partielle de l'oxygène	PRESSION barométrique totale	h_r	HÉMOGLOBINE	OXYHÉMOGLOBINE
159,3	760,0	0,21	1,49	98,51
150,0	715,6	0,22	1,58	98,42
130,0	620,2	0,25	1,81	98,19
110,0	524,8	0,30	2,14	97,86
100,0	477,1	0,33	2,35	97,65
75,0	357,8	0,44	3,11	96,89
50,0	238,5	0,64	4,60	95,40
25,0	119,3	1,23	8,79	91,21
10,0	47,7	2,72	19,36	80,64
5,0	23,8	4,55	32,51	67,49
1,0	4,8	9,89	70,67	29,33
0,0	0,0	14,00	100,00	0,00

II

H = 6 p. 100; k = 0,35.

PRESSION partielle de l'oxygène	PRESSION barométrique totale	h_r	HÉMOGLOBINE	OXYHÉMOGLOBINE
159,3	760,0	0,106	1,77	98,23
150,0	715,6	0,112	1,87	98,13
130,0	620,2	0,13	2,15	97,85
110,0	524,8	0,15	2,53	97,47
100,0	477,1	0,17	2,77	97,23
75,0	357,8	0,22	3,66	96,34
50,0	238,5	0,32	5,40	94,60
25,0	119,3	0,62	10,25	89,75
10,0	47,7	1,33	22,22	77,78
5,0	23,8	2,18	36,37	63,63
1,0	4,8	4,44	74,7	25,93
0,0	0,0	6,00	100,0	0,00

III

H = 4 p. 100; $k = 0,29$.

PRESSION partielle de l'oxygène	PRESSION barométrique totale	h_r	HÉMOGLOBINE	OXYHÉMOGLOBINE
159,3	760,0	0,08	2,12	97,88
150,0	715,6	0,09	2,22	97,78
130,0	620,2	0,10	2,57	97,43
110,0	524,8	0,12	3,04	96,96
100,0	477,1	0,13	3,33	96,67
75,0	357,8	0,18	4,37	95,63
50,0	238,5	0.26	6,45	93,55
25,0	119,3	0,48	12,12	87,88
10,0	47,7	1,03	25,62	74.38
5,0	23,8	1,63	40,82	59,18
1,0	4.8	3,10	77,50	22,50
0,0	0,0	4,00	100,0	0,00

Ces expériences confirment d'abord très nettement ce fait que la dissociation est, pour une pression d'oxygène déterminée, relativement plus forte pour les dissolutions étendues que pour les dissolutions concentrées, fait déjà constaté par Hüfner dans ses premières expériences, et qui est d'ailleurs en harmonie avec tout ce que l'on sait aujourd'hui sur la constitution des dissolutions.

En second lieu, il est inexact de dire que, pour une température donnée, la dissociation de l'oxyhémoglobine ne commence que lorsque la pression de l'oxygène tombe au-dessous d'une *valeur déterminée*. En réalité, il faut concevoir toute solution d'oxyhémoglobine comme renfermant, à n'importe quelle pression d'oxygène, une partie de sa matière colorante dissociée en oxygène et en hémoglobine, et les résultats de Hüfner (1) montrent que, sous ce rapport, le sang défibriné frais ne se distingue en rien d'une dissolution d'oxyhémoglobine. A chaque tension d'oxygène, correspond un état d'équilibre exprimé par l'équation :

$$k = \frac{H}{p_o h_r},$$

et qui correspond à la présence dans le sang d'une certaine quantité d'hémoglobine h_r, le reste de la matière colorante, soit $H—h_r$, subsistant à l'état d'oxyhémoglobine. Mais cet état d'équilibre, qui représente ce qu'on peut appeler l'état de « saturation » du sang pour la pression considérée p_o, est détruit sitôt que le sang est mis en contact avec une atmosphère dont la pression en oxygène est différente, plus faible par exemple.

(1) Hüfner, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XII, p. 582.

Dans ce cas, le plasma cède aussitôt à l'atmosphère une partie de l'oxygène qu'il tient en dissolution, la tension de ce gaz autour des globules diminue et une certaine quantité d'oxyhémoglobine se dissocie en hémoglobine et en oxygène. Et si nous supposons le sang en contact avec une atmosphère *limitée*, cette dissociation se continuera jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre de dissociation se soit établi pour une nouvelle pression p_0'.

On voit donc que, même pour des pressions d'oxygène très élevées en valeur absolue, toute diminution de la pression doit théoriquement être suivie d'une dissociation avec mise en liberté d'oxygène; mais l'inspection des tableaux ci-dessus montre que pratiquement cette dissociation ne peut donner lieu à un départ sensible d'oxygène, dans les conditions où se font ordinairement les expériences de dissociation de l'oxyhémoglobine, que pour des pressions d'oxygène inférieures à 75^{mm}. Considérons, en effet, un volume de 100^{cc} de sang à 14 p. 100 de matière colorante. Le tableau 1 nous montre que lorsque la pression tombe de 159 à 75^{mm}, la quantité d'hémoglobine qui prend naissance par dissociation est de $0,44 - 0,21 = 0^{gr},23$. Si l'on admet que chaque gramme d'oxyhémoglobine (dont on peut confondre ici le poids avec celui de l'hémoglobine) perd, en se transformant en hémoglobine, $1^{cc},58$ d'oxygène (voy. p. 38), on voit que la quantité d'oxygène libérée n'est que de $0^{cc},36$, et l'on se rend compte qu'une aussi petite quantité de gaz ne peut modifier d'une manière sensible à l'analyse, la composition de l'atmosphère avec laquelle le sang s'est trouvé en contact. Au contraire de 75 à 10^{mm}, le même calcul montre qu'il y aurait un départ de $3^{cc},60$ d'oxygène, soit donc une quantité dix fois plus forte.

On comprend dès lors comment Lothar Meyer (1), en étudiant l'influence de la pression sur le volume d'oxygène fixée par le sang, est arrivé à cette conclusion que la fixation chimique de l'oxygène est indépendante de la pression. Ce savant a opéré, en effet, sous des pressions variant de 453 à $900^{mm},8$ d'oxygène, et par conséquent beaucoup trop élevées pour que la dissociation pût produire des effets sensibles.

On s'explique aussi pourquoi dans ses précédents essais sur la dissociation de l'oxyhémoglobine à 35° et 39°, dans des dissolutions à 11 — 16 p. 100 de matière colorante, Hüfner (2) a constaté qu'on n'observe un départ d'oxygène sensible et facile à mesurer, que lorsque la pression de ce gaz tombe au-dessous de 75^{mm}.

On conçoit enfin pourquoi dans ses premiers essais, faits également à 35°, mais avec des dissolutions à 3 — 5 p. 100 de matière colorante, le même auteur ait constaté que la dissociation n'est sensible que pour des pressions d'oxygène de 20 à 30^{mm}. Il se produit en effet, au cours de ces expériences, de multiples phénomènes d'oxydations, et les pertes qui en résultent ont une valeur absolue assez forte pour compenser les petites quantités d'oxygène déjà libérées au-dessus de 30^{mm}, et par conséquent pour masquer la dissociation.

Ces résultats s'accordent aussi très bien avec ceux qu'a fourni jusqu'à présent l'étude de la dissociation de l'oxyhémoglobine dans le sang défibriné, c'est-à-dire dans le globule. Avec du sang de chien, Hüfner a constaté en effet qu'à la tempé-

(1) L. Meyer, *Die Gase des Blutes*. Inaug.-Dissert. Göttingen, 1857, p. 50.
(2) Hüfner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 285, 1889.

rature de 34-35°, on cesse de constater un départ sensible d'oxygène pour des pressions d'oxygène de 62 à 63^{mm}. Ce résultat est en parfait accord avec ceux qu'a obtenus P. Bert (1) pour le sang de chien défibriné. Les quantités d'oxygène fixées sous des pressions décroissantes ne commencent à diminuer rapidement qu'au-dessous d'une pression d'air de 280 à 300^{mm}, c'est-à-dire pour des pressions en oxygène de 50 à 60^{mm}.

L'accord est moins satisfaisant lorsqu'on passe aux résultats fournis par l'expérimentation sur l'animal vivant [P. Bert, Fräenkel et Geppert (2)]. Ici on constate que pour des pressions de 360 à 378^{mm} (c'est-à-dire pour la tension en oxygène de 74,8 à 98^{mm}), la richesse en oxygène du sang artériel est déjà tombée de 34 à 43 p. 100 de sa valeur normale. Mais on montrera plus loin, en étudiant l'influence qu'exercent sur la respiration les variations de la pression extérieure, que chez l'animal vivant il faut tenir compte d'une série d'autres facteurs.

Les recherches si intéressantes de Hüfner permettent donc d'expliquer très simplement pourquoi tous les auteurs s'accordent à placer aux environs de 80^{mm} de pression d'oxygène la tension de dissociation de l'oxyhémoglobine à la température du corps, bien que cette dissociation puisse théoriquement être prévue pour des tensions beaucoup plus élevées. Or, la démonstration directe de ce dernier fait, Hüfner la trouve dans des expériences de Chr. Bohr (3), dont il sera question plus loin encore, à un autre point de vue. Dans ces essais, du sang de chien, rendu incoagulable par injection d'extrait de sangsue, passait directement de la carotide de l'animal dans un espace clos où il entrait en échange de diffusion avec une atmosphère artificielle de composition connue, après quoi le sang rentrait dans le bout périphérique de la carotide.

La tension de l'oxygène dans l'air alvéolaire, déterminée en même temps, se trouvait être de 138^{mm} environ, et l'on pouvait admettre que le sang était en équilibre de dissociation pour cette tension. Or, dans une expérience, l'atmosphère artificielle de l'appareil était à une pression de 111^{mm} d'oxygène seulement. Il suit de là que le sang devait, en passant dans l'appareil, céder constamment de l'oxygène. C'est ce qui arriva effectivement, puisqu'au bout de 22 minutes $^1/_2$ de circulation sanguine à travers l'appareil, la pression de l'oxygène était montée à 133^{mm},8. Dans un autre essai, au contraire, où l'appareil contenait de l'oxygène à 146^{mm},6 de pression, le sang enleva de l'oxygène à l'atmosphère artificielle puisqu'au bout d'un certain temps on vit la tension de l'oxygène baisser et se fixer à 138^{mm},4.

On voit donc que, même à des tensions de 130-140^{mm}, on peut encore saisir une dissociation de l'oxyhémoglobine, lorsque le phénomène porte sur *des quantités assez considérables de sang* pour que l'atmosphère artificielle avec laquelle ce liquide entre en échange de diffusion, soit modifié d'une manière sensible à l'analyse. Or, c'est précisément ce qui se produisait dans l'expérience de Bohr, où le courant de sang à travers l'appareil a duré jusqu'à *vingt-deux minutes*.

(1) P. Bert, *La pression barométrique*, Paris, 1878, p. 630 et suiv.

(2) Fränkel et Geppert, *Ueber die Wirkung der verdünnten Luft auf den Organismus*, Berlin, 1883.

(3) Chr. Bohr, *Centralbl. f. Physiol.*, 1887, p. 293.

Rappelons ici que, d'après Chr. Bohr (1), il existe à côté de l'oxyhémoglobine ordinaire, d'autres variétés de ce pigment dont la courbe de dissociation a une forme différente. On verra plus loin quelles sont les conséquences que Chr. Bohr fait découler de ce fait, en vue de la théorie des échanges gazeux respiratoires (voy. p. 322).

Il nous reste à dire comment varient les quantités d'oxygène que retient une dissolution d'oxyhémoglobine, ou le sang en nature, pour des pressions supérieures à celles que nous avons considérées jusqu'à présent, c'est-à-dire supérieures à 159^{mm} d'oxygène. Ici nous possédons des expériences du plus haut intérêt de P. Bert (2), portant sur du sang de chien défibriné. Voici quels furent, par exemple, les volumes d'oxygène absorbé par 100^{cc} de sang défibriné saturé d'air à des pressions croissantes.

A 1 atmosphère	14^{cc},9 p. 100
A 6 atmosphères	19 ,2 —
A 12 —	26 ,0 —
A 18 —	31 ,1 —

Il est facile de calculer (3) à l'aide de ces résultats que pour les pressions considérées le sang contient, à côté d'une quantité constante d'oxygène fixée par l'hémoglobine (4) et indépendante de la pression, une portion de gaz physiquement dissoute dans le liquide et dont la quantité croît avec la pression.

Sur des chiens maintenus dans des atmosphères à pressions croissantes et auxquels on pouvait, grâce à un dispositif spécial, soutirer du sang pendant leur séjour même dans l'enceinte comprimée, Bert a obtenu des résultats conformes aux précédents et qui peuvent être exprimés par les moyennes suivantes, calculées en supposant qu'à la pression normale d'une atmosphère, le sang fixe 20^{cc} d'oxygène p. 100^{cc} de sang.

Par 1 atmosphère	20^{cc}
— 2 atmosphères	20,9
— 3 —	21,6
— 5 —	22,7
— 7 —	23,1
— 10 —	23,4

(1) Voy. p. 43.

(2) P. Bert, *La pression barométrique*, etc., Paris, 1878, p. 692 et 669.

(3) Soit x la quantité d'oxygène combinée à l'hémoglobine et indépendante de la pression; y la quantité de gaz dissous, variable avec la pression. Il vient :

A 1 atmosphère $x + y = 14{,}9$
A 6 atmosphères $x + 6y = 19{,}2$
A 12 — $x + 12y = 26{,}0$, etc.

On obtient ainsi 4 équations dont on peut tirer $x = 13{,}95$ et $y = 0{,}95$. En portant ces valeurs dans la deuxième et la troisième équation, par exemple, il vient 19,6 et 25,4 au lieu de 19,2 et 26, différences qui sont tout à fait de l'ordre des erreurs d'expériences.

(4) Nous voulons dire sensiblement constante, puisque les tableaux de la page 263 montrent qu'au-delà de 1 atmosphère, le sang ne peut plus contenir qu'une fraction infime de sa matière colorante à l'état d'hémoglobine et par conséquent que sa capacité de fixer l'oxygène chimiquement est *pratiquement* nulle pour des pressions de cette valeur.

Ici l'augmentation de la quantité d'oxygène dissous est beaucoup moins rapide qu'*in vitro*, ce qui doit tenir en partie, d'après Bert, à ce que l'oxygène simplement dissous dans le plasma tend à pénétrer par simple dissolution dans tous les liquides organiques et les tissus que baigne le sang, jusqu'à ce qu'il s'établisse entre eux et le sérum un équilibre de tension. Il faut tenir compte en outre du ralentissement des mouvements respiratoires et de la circulation du sang sous l'action des hautes pressions, ce qui modifie les conditions de contact du sang et de l'air dans les poumons. Notons encore que dans une série d'expériences sur la quantité d'oxygène fixée par le sang artériel du chien sous l'influence d'inhalations d'oxygène, Quinquaud (1) a trouvé avant l'inhalation une moyenne de 19^{cc},6 et après l'inhalation une moyenne de 21^{cc},5 d'oxygène pour 100^{cc} de sang artériel. L'augmentation n'a donc été que d'un dixième. On reviendra sur ces résultats à propos des effets physiologiques des inhalations d'oxygène (voy. p. 357).

3. *Tension de l'oxygène dans le sang artériel.*

La connaissance précise de la tension que possède dans le plasma chacun des gaz du sang est d'une nécessité fondamentale dans l'étude des échanges gazeux respiratoires. La grandeur de cette tension ne peut être déduite pour l'oxygène — ni d'ailleurs pour l'acide carbonique — des résultats de l'analyse gazométrique, à cause de la fixation chimique de l'oxygène par la matière colorante du sang, mais on peut mesurer cette tension directement, ou bien la déduire pour chaque cas des résultats de l'analyse chimique, si l'on connaît la marche de la dissociation de l'oxyhémoglobine aux diverses pressions.

Les premières tentatives faites en vue de déterminer directement la tension des gaz du sang, et en particulier celle de l'oxygène, sont de Pflüger (2) et de ses élèves, Wolfberg (3), Strassburg (4) et Nussbaum (5) et ont été exécutées à l'aide d'un appareil imaginé par Pflüger et appelé par lui *aérotonomètre*.

Cet appareil consiste essentiellement en deux tubes de verre de même diamètre, dressés verticalement dans l'intérieur d'un bain d'eau à 37°, et qui reçoivent simultanément par le moyen d'un tube en Y, le sang sortant de l'artère ou de la veine. Ces deux tubes qui ont 60^{cm} de long sur 12^{mm} de large vont en se rétrécissant à leur extrémité supérieure, de telle façon que le sang se répartit uniformément sur toute la surface intérieure des tubes, le long de laquelle il ruisselle en couche mince. A leur extrémité inférieure ces tubes plongent très légèrement dans le mercure par une extrémité amincie, et cette fermeture suffit pour empê-

(1) Quinquaud, *Soc. de Biol.*, 1884, p. 687.

(2) Pflüger, *Arch, f. d. ges. Physiol.*, t. VI, p. 43, 1872.

(3) Wolfberg, *ibib.*, t. VI, p. 23, 1872. — Le travail de Wolfberg représente en réalité des essais préliminaires. Les recherches définitives sont celles de Strassburg et de Nussbaum. La description de l'aérotonomètre dans sa forme perfectionnée se trouve dans le travail de Strassburg.

(4) Strassburg, *ibid*, t. VI, p. 65, 1872.

(5) Nussbaum, *ibid.*, t. VII, p. 296, 1873.

cher la rentrée de l'air extérieur, tout en permettant au sang de s'échapper facilement au dehors. Au début de l'opération, on introduit dans les deux tubes un mélange d'azote et du gaz à étudier, mélange fait dans des proportions telles que la tension du gaz considéré soit dans l'un des tubes un peu supérieure et dans l'autre un peu inférieure à la tension du même gaz dans le sang, résultat que l'on obtient après quelques tâtonnements.

Pendant le passage du sang, il se fait par diffusion entre le liquide et l'atmosphère de chaque tube des échanges gazeux qui dans l'un des tubes font diminuer et dans l'autre font augmenter la proportion du gaz considéré, si bien que souvent, au bout de 1 à 2 minutes déjà, d'après Pflüger, on constate par l'analyse que la composition des deux atmosphères est devenue identique, ce qui donne par conséquent directement la tension cherchée. Si cette égalisation ne se produit pas d'une manière complète, l'analyse de l'atmosphère des deux tubes fournit deux résultats entre lesquels se trouve nécessairement comprise la tension cherchée. On détermine assez exactement la valeur de cette tension en examinant comment ont varié les tensions dans les deux tubes. Si de part et d'autre elles se sont modifiées en sens opposé et d'une même quantité, la tension cherchée est sensiblement représentée par la moyenne arithmétique des tensions dans les deux tubes, et ce raisonnement est justifié par ce fait que des quantités égales de sang se sont écoulées de part et d'autre dans les mêmes conditions. Si au contraire la tension a varié dans les deux tubes de quantités inégales, la tension cherchée est d'autant plus près de la tension la moins modifiée, que la variation observée dans l'un des tubes est plus faible par rapport à la variation observée dans l'autre tube.

Dans les expériences de Strassburg, les atmosphères employées étaient des mélanges d'azote et d'acide carbonique, car l'auteur avait principalement en vue la mesure de la tension de ce dernier gaz. Dans quelques expériences seulement les tubes contenaient en outre un peu d'oxygène. Les recherches de Nussbaum ont été faites dans les mêmes conditions; là aussi le but principal du travail était de mesurer la tension du gaz carbonique, et les résultats obtenus pour l'oxygène ne représentent finalement que des valeurs minima, puisque dans presque tous les cas, c'est le sang qui a fait les frais de la tension en oxygène constatée dans le tonomètre à la fin de l'expérience. La même observation s'applique aux expériences de Herter, dont il sera question plus loin. Ajoutons enfin que le sang artériel était emprunté à l'artère fémorale.

D'après Strassburg, la tension minima de l'oxygène dans le sang artériel est de 3,9 p. 100 d'une atmosphère (1) ou $29^{mm},64$ de mercure.

Herter a repris ces recherches dans le laboratoire de Hoppe-Seyler, mais en introduisant dans le tonomètre des mélanges renfermant de 1 à 10,36 p. 100 d'oxygène, et il a constaté que même pour des mélanges à 8,0 et à 9,3 p. 100 d'oxygène, le sang artériel abandonnait encore à l'atmosphère du tube des quantités sensibles de ce gaz. Finalement il conclut que la tension de l'oxygène dans

(1) C'est-à-dire que la tension de l'oxygène dans le sang fait équilibre à la tension de ce même gaz dans une atmosphère qui contiendrait 3,9 p. 100 d'oxygène, ce qui correspond à une tension en oxygène de $\frac{3,9 \times 760}{100} = 29,64^{mm}$ de mercure.

le sang artériel peut s'élever à l'état normal jusqu'à 10,36 p. 100 d'oxygène, ce qui correspond à une pression en oxygène de 78^{mm},7 de mercure.

Enfin Chr. Bohr au cours des expériences signalées plus haut (p. 266) a trouvé, pour la tension de l'oxygène dans le sang artériel, des valeurs encore plus élevées et dont la moyenne est de 136,5^{mm} de mercure.

Les résultats fournis par la mensuration directe varient donc dans des limites très étendues. Pour le sang artériel notamment, les résultats sont :

D'après	Strassburg.	29,64^{mm}	de mercure.
—	Herter	78,7	—
—	Chr. Bohr	136,5	—

Voyons comment ces résultats s'accordent avec les données que fournissent les expériences de Hüfner et nos connaissances sur la composition du sang artériel.

Supposons que le sang en passant par le poumon se mette parfaitement en état d'équilibre avec l'air alvéolaire; supposons d'autre part que l'atmosphère des alvéoles soit constituée par de l'air pur, c'est-à-dire de l'air dans lequel la pression de l'oxygène soit de 159^{mm}, et admettons enfin que le sang contienne 14 p. 100 de matière colorante. Il est clair que si l'équilibre de dissociation est atteint pour cette tension, le sang devrait contenir conformément aux indications du tableau I, p. 263, environ 98,5 d'oxyhémoglobine contre 1,5 d'hémoglobine sur 100 de matière colorante, et que la tension de l'oxygène dans le plasma serait naturellement de 159^{mm}. Nous pouvons affirmer pour deux raisons que ce chiffre est un maximum théorique qui n'est jamais atteint dans les conditions ordinaires de la respiration : 1° parce que l'air alvéolaire est bien moins riche en oxygène que l'air atmosphérique ; 2° parce que le sang artériel fournit toujours, d'après Pflüger (1), Gréhant (2) une quantité d'oxygène inférieure à celle qu'on en peut extraire après qu'on l'a agité à l'air jusqu'à saturation (3).

La tension de l'oxygène est donc nécessairement inférieure à 159^{mm}, mais de combien? Ici les dosages simultanés d'hémoglobine et d'oxyhémoglobine dans le sang de chien, exécuté par Hüfner (4) et J. Otto (5), d'après la méthode spectrophotométrique, nous fournissent pour le moins une indication approchée sur la limite inférieure de cette tension. J. Otto, confirmant et complétant les recherches de son maître, a trouvé dans 100^{cc} de sang artériel, chez dix chiens mâles, de 1^{gr},04 à 1^{gr},18 (moyenne 1^{gr},11) d'hémoglobine sur un poids total de 12^{gr},53 à

(1) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 73.

(2) Gréhant, *Comptes rendus*, t. LXXV, p. 495, 1872.

(3) On a opposé à la vérité à ces résultats les conclusions de Herter qui, ayant mesuré dans le sang artériel une tension en oxygène de 78,7^{mm}, considérait cette tension comme certainement supérieure à la tension de dissociation de l'oxyhémoglobine à 37°, et concluait de là que le sang artériel devait être saturé d'oxygène ; mais ce que l'on a dit plus haut sur la dissociation de l'oxyhémoglobine montre suffisamment que le raisonnement de Herter n'est pas fondé. (Voy. les conclusions de Herter dans : *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 101 et 102, 1879.)

(4) G. Hüfner, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 13, 1879.

(5) J. Otto, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XXXVI, p. 46, 1885.

15gr,28 (moyenne 14gr,02) de matière colorante (1), ce qui donne les résultats moyens que voici :

	Pour 14gr de mat. colorante.	En centièmes.
Hémoglobine	1,11	7,9
Oxyhémoglobine	12,89	92,1
	14,00	100,0

Or, les formules de Hüfner permettent de calculer qu'à un tel état d'équilibre doit correspondre une tension en oxygène de :

$$p_o = \frac{14 - 1,11}{1,11 \times 0,415} = 28^{mm}.$$

Ce chiffre présente un accord très suffisant avec celui de Strassburg (29mm,64 ; en chiffres ronds 30mm), pour lequel on peut calculer (2) — en admettant pour le sang une teneur de 14 p. 100 de matière colorante — l'état d'équilibre que voici :

	Pour 14gr de mat. colorante.	En centièmes.
Hémoglobine	1,04	7,4
Oxyhémoglobine	12,96	92,6
	14,00	100,0

Mais il ne faudrait pas se faire illusion sur le degré d'exactitude que comporte une telle vérification, et tirer de cette concordance la conclusion que des tensions plus élevées, comme celles qu'ont pu mesurer Herter et Chr. Bohr, ne se produisent jamais dans le sang. Remarquons en effet que pour les tensions en oxygène observées par ces deux auteurs, les états d'équilibre calculés à l'aide des résultats de Hüfner sont respectivement les suivants :

Pour une tension en oxygène de 79mm :

	Pour 14gr de mat. colorante.	En centièmes.
Hémoglobine	0,42	2,9
Oxyhémoglobine	13,58	97,1
	14,00	100,0

Pour une tension en oxygène de 136mm :

Hémoglobine	0,24	1,7
Oxyhémoglobine	13,76	98,3
	14,00	100,0

(1) Chez 5 chiennes, Otto a trouvé en moyenne 1gr,04 d'hémoglobine sur 13gr,36 de matière colorante.

(2) Il suffit de poser :

$$h_r = \frac{14}{1 + 0,415 \times 30} = 1,04.$$

Ces chiffres montrent que lorsque la tension de l'oxygène passe de 79 à 136^{mm} de mercure, la quantité d'hémoglobine contenue dans 100^{cc} de sang ne diminue que de $0{,}42 - 0{,}24 = 0^{gr},18$ environ, soit donc d'environ 1^{gr} pour 100^{gr} de matière colorante.

Or, J. Otto a montré que dans ses dosages spectrophotométrique l'erreur moyenne de chaque résultat est de 1,07 p. 100 de matière colorante en ce qui regarde la détermination optique elle-même, et sans tenir compte des erreurs inhérentes à la préparation de la dilution sanguine. On peut donc conclure que si la méthode spectrophotométrique permet d'affirmer que le sang artériel (du chien) contient parfois *environ un treizième* de la matière colorante à l'état d'hémoglobine, cette méthode est impuissante là où il s'agit de différences de *quelques centièmes.*

Les dosages de J. Otto ne prouvent donc pas que la tension de l'oxygène ne puissent pas s'élever parfois jusqu'aux valeurs indiquées par Herter et même jusqu'à celle que donne Chr. Bohr, et finalement on en est réduit, pour l'appréciation de cette tension, aux seules expériences aérotonométriques.

Il serait assurément bien nécessaire que ces expériences tonométriques fussent multipliées davantage, mais ce que nous savons sur l'état de l'oxygène dans le sang est néanmoins suffisant pour montrer que les écarts signalés plus haut entre les résultats de Strassburg, de Herter et de Bohr sont loin d'être inexplicables.

Et d'abord les résultats de Strassburg n'ont que la signification d'un *minimum*, puisque la tension en oxygène mesurée à la fin de l'expérience dans le tube tonométrique s'était constitué *tout entière aux dépens de l'oxygène même du sang*. Herter qui a opéré avec des atmosphères contenant des quantités variables d'oxygène, est arrivé à un résultat beaucoup plus élevé que celui de Strassburg, mais il fait remarquer avec raison que c'est là encore un minimum, la tension mesurée s'était formée *en partie aux dépens de l'oxygène séparé du sang par dissociation*. Or, il est facile de montrer que ce dernier fait, rapproché des conditions expérimentales où s'étaient placés Herter et après lui Chr. Bohr, permet d'expliquer facilement la divergence considérable des résultats obtenus par ces deux observateurs.

L'explication de ces différences est tout entière dans ce fait déjà mis en lumière plus haut (p. 265), à savoir que du sang, dans lequel l'oxygène possède une tension élevée, voisine de 150^{mm} par exemple, ne perd par dissociation que des quantités d'oxygène très faibles en valeur absolue, aussi longtemps que la pression ne tombe pas au-dessous de 75 millimètres. Il suit de là que lorsqu'un volume de sang limité, relativement faible, et en équilibre de dissociation pour une tension de 140^{mm} par exemple, est mis en contact avec une atmosphère où l'oxygène n'a qu'une tension de 80^{mm}, la quantité d'oxygène que fournit le sang pendant qu'il se met en équilibre avec cette nouvelle pression, est *si faible qu'elle ne peut faire hausser que très médiocrement la richesse en oxygène de l'atmosphère du tonomètre.*

Prenons en effet l'expérience principale de Herter (1), dans laquelle 290^{cc} de

(1) Herter, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 100, 1879.

sang, passant en 2 minutes et demi dans un tube tonométrique à 10,36 p. 100 d'oxygène, portèrent la tension de ce gaz à 10,44 p. 100. De cette expérience Herter conclut que la tension de l'oxygène dans le sang est un peu supérieure à 10,36 p. 100 d'une atmosphère, c'est-à-dire à $78^{mm},8$ de mercure. Mais supposons que la tension primitive de l'oxygène dans le sang ait été en réalité beaucoup plus élevée, et soit de 136^{mm}, comme le veut Chr. Bohr, et calculons combien une chute de pression de 136 à $78^{mm},7$ peut faire perdre d'oxygène à 290^{cc} de sang (que nous supposerons à 14 p. 100 d'hémoglobine).

Pour ces deux tensions les états d'équilibre calculés d'après les formules de Hüfner, sont respectivement :

	Pour 136^{mm}	Pour 79^{mm}
Hémoglobine	$0^{gr},24$	$0^{gr},42$
Oxyhémoglobine	13 ,76	13 ,58
	14 ,00	14 ,00

Lorsque la pression tombe de 136 à 79^{mm}, il y a donc, pour 100^{cc} de sang, $13,76 - 13,58 = 0^{gr},18$ d'oxyhémoglobine qui se transforment par dissociation en hémoglobine, en abandonnant un volume d'oxygène égal à :

$$0,18 \times 1,58 = 0^{cc},284 \text{ (1)},$$

ce qui fait pour 290^{cc} de sang $0^{cc},82$ d'oxygène (2). Cette quantité de gaz va se diffuser dans l'atmosphère d'un tube tonométrique dont le volume peut être évalué à 100^{cc} environ (3). La proportion d'oxygène va donc être portée de 10,36 p. 100 à 11,18 p. 100 et sa tension de 79 à $84^{mm},9$ de mercure seulement (4), bien que dans le sang la tension primitive fût égale à 136^{mm}. Encore faut-il admettre que, durant le court espace de temps qu'a duré le contact du sang avec l'atmosphère du tonomètre, le gaz et le liquide ont pu se mettre *parfaitement* en équilibre de tension.

Il faut remarquer d'ailleurs combien, sous ce rapport, nos expériences se font dans des conditions moins favorables que celles que réalise la circulation pulmonaire. Dans le poumon, comme le fait observer Zuntz, les capillaires sanguins ont à peine le diamètre d'une hématie ; chaque globule vient donc frôler immédiatement la mince paroi qui le sépare de l'air alvéolaire. Dans nos expériences de

(1) En admettant avec Hüfner que 1^{gr} d'hémoglobine peut fixer $1^{cc},58$ d'oxygène.

(2) Théoriquement, il faudrait ajouter encore la quantité d'oxygène que le plasma dissout en moins lorsque la pression tombe de 136 à 79^{mm}, mais cette quantité est tout à fait négligeable.

(3) Herter ne donne à ce sujet aucune indication numérique ; il note simplement que son appareil est analogue à celui de Strassburg. Or, dans l'appareil de Strassburg le sang coule simultanément dans deux tubes tonométriques dont la capacité doit être, d'après les indications de l'auteur, d'environ 65^{cc} pour chacun d'eux. On peut donc admettre pour l'atmosphère du tonomètre, faute d'indications plus précises, le chiffre moyen de 100^{cc} ; l'approximation reste suffisante pour qu'on puisse apprécier *à quel ordre de grandeurs* appartient la variation absolue qu'aurait subie la composition de cette atmosphère dans l'hypothèse où nous nous sommes placé.

(4) Ou plus exactement la tension finale serait un peu inférieure à ce chiffre pour des raisons faciles à comprendre.

saturation, au contraire, une agitation, fût-elle très énergique, ne réalise qu'un contact infiniment moins intime, même si l'on suppose que tout le liquide sanguin a pu être réduit en gouttes tombant librement dans l'atmosphère oxygénante. Chacune de ces gouttes mesure en effet environ 50^{mmc} et contient environ 250 millions de globules. De la périphérie au centre de cette sphérule, il faut donc se représenter environ 400 globules rangés les uns derrière les autres et devant entrer de proche en proche en échange de diffusion avec l'atmosphère environnante !

Si l'on se reporte maintenant aux conditions dans lesquelles se fait une expérience tonométrique, on conçoit aisément comment des tensions élevées, telles que 136^{mm} d'oxygène, peuvent être complètement méconnues à cause de la faiblesse du volume de sang employé. Ce volume a été en moyenne, dans les expériences de Herter, de 290^{cc}. Il est facile de montrer qu'il aurait fallu le prendre environ 10 fois plus fort pour obtenir un résultat net dans les conditions où s'était placé Herter. L'atmosphère du tonomètre était en effet, au début de l'expérience, à $78^{mm},7$ de pression d'oxygène, c'est-à-dire à 10,36 p. 100 d'oxygène. Supposons qu'on y introduise du sang dans lequel la tension est de 136^{mm}. A cette tension correspond une atmosphère contenant 17,89 p. 100 d'oxygène. Donc le sang n'aura traduit au tonomètre sa véritable tension que lorsqu'il aura cédé à celui-ci :

$$17,89 - 10,36 = 7^{cc},53$$

d'oxygène. Mais comme pour une chute de pression de 136 à 79^{mm}, 100^{cc} de sang (à 14 p. 100 de matière colorante) ne peuvent perdre que $0^{cc},284$ d'oxygène, on voit finalement que les $7^{cc},53$ d'oxygène ne pourront être fournis que par environ 2.650^{cc} de sang.

On saisit ici la raison pour laquelle les résultats de Chr. Bohr dépassent si considérablement ceux de Herter. Dans les expériences de Bohr, des masses considérables de sang passaient successivement au contact de l'atmosphère tonométrique, puisque dans un de ces essais *la circulation du sang dans l'appareil fut maintenue pendant 22 minutes et demie.*

Des tensions élevées, telles que Chr. Bohr les a mesurées pour l'oxygène, peuvent donc très bien exister dans le sang artériel. C'est ce qui ressort aussi des expériences tonométriques de L. Frédéricq (1), dans lesquelles le passage du sang à travers l'appareil durait une heure entière et où l'on put mesurer des tensions de 12,77 p. 100 (97^{mm} de mercure) et de 14,80 p. 100 (112^{mm}) (2). Les chiffres de Strassburg et de Herter doivent donc être considérés comme trop faibles, mais c'est la seule conclusion précise qui se dégage de ces recherches, car les expériences de Frédéricq démontrent clairement avec quelle lenteur

(1) L. Frédéricq, *Centralbl. f. Physiol.*, t. VII, p. 33, 1893. — Les expériences de Frédéricq ont été faites à l'aide d'une méthode aussi simple que précise. Le tonomètre employé est un tube de verre engagé dans un réfrigérant de Liebig, dans lequel circule de l'eau à 38°. Dans le tube, on fait arriver du sang artériel d'un chien auquel on a injecté $0^{gr},25$ de propeptone par kilogramme de poids vif, afin de supprimer la coagulation. Le sang, après avoir traversé le tonomètre, retourne à l'animal. Au bout d'une heure, on détache l'appareil et on fait passer les gaz qu'il renferme dans une burette à gaz où s'opère l'analyse.

(2) On rapportera plus loin (voy. p. 296 et 321) des expériences relatives à la tension des gaz dans les tissus et qui démontrent indirectement l'existence de hautes tensions d'oxygène dans le plasma sanguin. Voyez en particulier les analyses de gaz de la salive par Pflüger.

l'équilibre de diffusion s'établit dans des expériences de ce genre, surtout quand la tension de l'oxygène dans l'appareil au début de l'expérience est très différente de la tension du gaz dans le sang. Dans ce cas, l'équilibre peut n'être pas atteint même au bout d'une heure. Frédéricq a montré que l'influence de cette cause d'erreur s'aperçoit très nettement dans les résultats de Bohr. Dans tous les essais où la tension primitive de l'oxygène dans le tonomètre a été choisie faible, la tension finale mesurée est faible également. Elle est élevée, au contraire, chaque fois que l'atmosphère tonométrique a été prise riche en oxygène.

On voit finalement que la tension de l'oxygène dans le sang artériel est sensiblement plus élevée (1) qu'on ne l'a admis pendant longtemps à la suite des recherches de Strassburg et de Herter, mais que la vraie valeur de cette tension — ou des limites entre lesquelles elle oscille — constitue une question de physiologie encore ouverte.

4. *Tension de l'oxygène dans le sang veineux.*

Les seules expériences que nous possédions sont celles de Strassburg (2). Elles sont au nombre de 9 et ont porté sur le sang veineux du chien, puisé directement dans le cœur droit au moyen d'une sonde introduite par la veine jugulaire. Elles ont donné comme résultat moyen le chiffre de 2,9 p. 100 d'une atmosphère, ce qui équivaut à une tension de 22^{mm},04 de mercure. L'équilibre de dissociation qui correspond à cette tension dans un sang à 14 p. 100 de matière colorante est, d'après les formules de Hüfner (voy. plus haut), le suivant :

	Pour 14^{gr} de mat. colorante.	En centièmes.
Hémoglobine	1,38	9,8
Oxyhémoglobine	12,62	90,2
	14,00	100,0

Les résultats de Nussbaum donnent une moyenne un peu plus faible, soit 2,23 p. 100, ce qui donne une tension de 16^{mm},95 et un équilibre de dissociation exprimé par les chiffres suivants :

	Pour 14^{gr} de mat. colorante.	En centièmes.
Hémoglobine	2,0	14,0
Oxyhémoglobine	12,0	86,0
	14,0	100,0

(1) Cette conclusion est en accord avec les chiffres que nous avons déduits plus haut des recherches de Hüfner touchant la dissociation de l'oxyhémoglobine. Cet accord méritait d'être signalé, car si nous n'attribuons pas aux formules et aux tableaux de Hüfner une exactitude absolue, le degré de présision que présentent ces résultats nous paraît néanmoins suffisant pour qu'on puisse les appliquer sans crainte aux déductions que l'on vient d'exposer.

(2) Strassburg, *loc. cit.*

Ces résultats cadrent mal avec ce que l'on sait sur la composition du sang veineux, en particulier de celui du chien. J. Otto (1) a trouvé, en effet, chez cet animal, dans 10 déterminations, de $6^{gr},21$ à $4^{gr},71$ (moyenne: $5^{gr},70$) d'hémoglobine sur $16^{gr},43$ à $13^{gr},47$ (moyenne : $14^{gr},84$) de matière colorante totale (2), ce qui donne un équilibre de dissociation représenté par les chiffres suivants (en supposant, comme toujours, le sang à 14 p. 100 de matière colorante) :

	Pour 14^{gr} de mat. colorante.	En centièmes.
	—	—
Hémoglobine	5,38	38,4
Oxyhémoglobine	8,62	61,6
	14,00	100,0

état auquel correspond une tension d'oxygène (calculée à l'aide des formules de Hüfner, précédemment exposées) de $3^{mm},8$.

L'accord est peu satisfaisant. La tension mesurée au tonomètre paraît ici trop forte, si on la compare aux données fournies par l'étude des tensions de dissociation de l'oxyhémoglobine et par le dosage des deux matières colorantes du sang veineux. La raison de ces divergences nous échappe encore complètement. Peut-être tient-elle à l'existence de plusieurs variétés d'hémoglobine, capables de se transformer rapidement les unes dans les autres, comme le veut Chr. Bohr, et possédant chacune une courbe de dissociation spéciale (voy. p. 43, 40 et plus loin p. 322).

§ II. Acide carbonique.

1. *État de l'acide carbonique dans le sang.*

Tandis que l'oxygène est fixé presqu'en totalité par le globule sanguin, et sous la forme d'une combinaison parfaitement définie, facile à isoler, et dont la formation et la dissociation commencent à être bien connues, par contre l'acide carbonique se trouve à la fois dans le plasma et les globules, et les substances qui interviennent, à des degrés variables, dans la fixation ou le dégagement de ce gaz sous diverses influences, sont si nombreuses qu'il est impossible de déterminer quantitativement la part qui revient à chacune d'elles et que même l'étude qualitative du phénomène présente encore plus d'une lacune.

La présence de l'acide carbonique dans les globules a été démontrée d'abord indirectement par Alexandre Schmidt (3) qui, dans 7 déterminations, a trouvé

(1) J. Otto, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XXXVI, p. 47.

(2) Ces résultats cadrent bien avec ceux que donne l'analyse gazométrique. Si on admet en effet que chaque gramme d'hémoglobine fixe $1^{cc},58$ d'oxygène, on trouve pour 100^{cc} de sang veineux $13^{cc},6$ d'oxygène, tandis que le sang artériel des mêmes chiens en contenait en moyenne $20^{cc},3$. La différence, $6^{cc},7$, est bien celle que fournissent en moyenne les analyses gazométriques comparatives de sang artériel et de sang veineux (voy. p. 254).

(3) Al. Schmidt, *Ber. d. sächs Ges. d. Wissensch.*, t. XIX, p. 30, 1867.

que le sérum contient en moyenne les 87 centièmes (minimum : 80; maximum : 95) de l'acide carbonique fourni par le sang dont provient le sérum. Si donc on voulait considérer les globules comme exempts d'acide carbonique, il faudrait admettre que le sang renferme en moyenne 87 p. 100 de sérum. Or, cette conclusion est inadmissible, puisque l'hémoglobine (sèche) représente à elle seule 14 p. 100 du poids du sang total. Il faut donc qu'une partie de l'acide carbonique provienne des globules.

C'est ce que confirment des déterminations directes de Zuntz (1) et de L. Frédéricq (2). On abandonne à la coagulation, à l'abri de l'air, du sang de chien recueilli sur le mercure. On soutire ensuite le sérum et on dose à la pompe à mercure l'acide carbonique qu'il contient. D'autre part, le caillot restant, agité avec le mercure, est transformé en purée et soumis de même à l'action de la pompe. Zuntz a trouvé ainsi dans deux expériences :

	I	II
Sérum	50,5 vol. p. 100	57,5 vol. p. 100 de CO^2
Caillot	42,4 —	51,2 —

Le caillot devait renfermer à la vérité une certaine quantité de sérum, mais ces expériences n'en établissent pas moins qu'une notable fraction de l'acide carbonique est attribuable aux globules.

Quant aux expériences de L. Frédéricq, elles ont consisté à recueillir du sang de cheval (sang de la jugulaire) à l'abri de l'air à 0°, et à doser au bout d'une heure l'acide carbonique contenu dans les couches supérieures du plasma qui s'était séparé et dans les couches inférieures des globules déposés. Il a trouvé ainsi :

Plasma	71,4 vol. p. 100
Globules.	49,6 —

Mais Zuntz (3) fait remarquer que ces chiffres ne représentent pas la véritable distribution de l'acide carbonique dans le sang durant la vie, car le refroidissement à 0° influe d'une manière variable sur la dissociation des combinaisons de l'acide carbonique et modifie par suite la distribution de ce gaz. C'est ce que démontrent en particulier les essais de Gaule, qui a trouvé que la tension que présente, à des températures élevées, l'acide carbonique du sérum séparé du sang à 0° est notablement plus faible que la tension de ce même gaz dans le sang primitif, aux mêmes températures.

Voyons maintenant sous quelle forme l'acide carbonique est contenu dans le sang. Ce liquide renferme une certaine quantité de ce gaz à l'état de dissolution physique, mais cette portion ne représente qu'une fraction très faible de la quantité totale. En effet, la tension de l'acide carbonique dans le sang, mesurée à l'aérotonomètre, est en moyenne, d'après Strassburg :

(1) Zuntz, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1867, 529.
(2) L. Frédéricq, *Recherches sur la constitution du plasma sanguin*, Paris, 1878.
(3) Zuntz, *Blutgase und resp. Gaswechsel*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*

Pour le sang artériel . . . . de 2,8 p. 100 d'une atmosphère ou de 21,28^{mm} de mercure.
— veineux . . . . de 5,4 — — — 41,04 —

Il suit de là qu'en prenant comme coefficient d'absorption du gaz carbonique le chiffre de 0,56, qui est certainement trop fort (voy. p. 257), on trouve que la quantité de gaz physiquement dissoute dans 100^{cc} de sang est en moyenne :

Pour le sang artériel de. . . . . 1^{cc},56
— veineux de. . . . . 3 ,02

Le reste, soit 40 à 45^{vol} p. 100, est donc retenu dans le sang sous la forme de combinaisons chimiques, que nous devons étudier maintenant.

De bonne heure la fixation de l'acide carbonique par le sang a été comparée à l'absorption de ce gaz par des dissolutions de carbonate de sodium, avec formation de bicarbonate.

$$Co^3Na^2 + Co^2 + H^2O = 2\,Co^3NaH.$$

Mais déjà Lothar Meyer, qui a fait le premier ce rapprochement (1), avait signalé des différences considérables dans la manière dont se comportent le sang et les bicarbonates alcalins, différences que Setschenow, Pflüger, Zuntz et d'autres observateurs achevèrent de mettre en lumière.

Notons en premier lieu un certain nombre de faits, d'une importance capitale, et qui se présentent tout d'abord à l'observation :

1° Lorsqu'on prépare une dissolution de bicarbonate de sodium, dont le titre corresponde sensiblement au titre alcalimétrique du sang, et qu'on soumet ce liquide à l'action d'une pompe à mercure même très puissante, on constate que même à 40°, et en prolongeant l'opération pendant plusieurs jours, on ne parvient à enlever qu'un peu plus de la moitié de l'acide carbonique faiblement combiné (2), soit donc un peu plus du quart de la quantité totale (3).

2° Le sérum sanguin (du chien) contient une quantité d'alcali qui suffit pour fixer, sous la forme de bicarbonate, plus de 50^{vol} d'acide carbonique pour 100^{cc} de liquide. Or, sous l'action d'une pompe à mercure suffisamment puissante, on peut enlever au sérum presque tout son acide carbonique, et soit les 4/5 ou

(1) Les travaux de Fernet sur l'absorption de l'acide carbonique par les solutions de phosphate de sodium sont antérieurs à ceux de L. Meyer (voy. p. 259), mais on montrera dans la suite que ce sel est très peu abondant dans le sang, ce qui diminue, pour l'exposé des faits qui nous occupent ici, l'intérêt pratique des recherches de Fernet. On reviendra d'ailleurs plus loin sur ces recherches.

(2) Il importe de fixer ici la valeur de certaines expressions. Lorsqu'on fait agir de l'acide carbonique sur du carbonate de sodium, il y a formation de bicarbonate d'après la formule

$$Co^3Na^2 + Co^2 + HO^2 = Co^3Na^2, Co^3H^2 = 2\,Co^3NaH.$$

Comme le bicarbonate se dissocie assez facilement en carbonate neutre, Co^3Na^2, et en acide carbonique, on désigne l'acide carbonique ainsi séparé sous le nom d'acide *demi-combiné*, ou *faiblement combiné*, ou *acide carbonique du bicarbonate*, par opposition à l'acide carbonique du carbonate neutre, Co^3Na^2, qui est fixé par des affinités beaucoup plus énergiques.

(3) Zuntz, *Centralbl. f. d, med. Wissensch.*, 1867, p. 529.

même les 9/10 de la quantité totale (1). La décomposition ne s'arrête donc pas au carbonate neutre; elle va plus loin absolument, comme si on avait ajouté un acide, mais en quantité insuffisante pour décomposer tout le carbonate neutre.

3° Avec le sang, le départ de l'acide carbonique est complet, pourvu que l'on continue l'opération pendant un temps suffisant, si bien que l'addition d'un acide ne provoque plus aucun dégagement de gaz carbonique. Il y a plus: Pflüger (2) a montré que le sang ainsi épuisé peut encore décomposer de notables quantités de carbonate de soude et en dégager l'acide carbonique. Ajoutons immédiatement qu'on ne saurait expliquer ce phénomène en admettant qu'au cours de l'extraction il s'est produit des principes acides (3), car le sang neutralise avant et après l'opération la même quantité d'acide et, de plus, agité avec de l'acide carbonique, il fixe, toutes choses égales d'ailleurs, une quantité de ce gaz sensiblement égale à celle qu'il contenait avant l'extraction (4).

4° La contre-partie exacte de ces expériences nous est fournie par l'étude comparative de l'absorption de l'acide carbonique par les solutions de carbonate de sodium ou par le sérum.

En soumettant à des pressions variables d'acide carbonique des dissolutions de carbonate de sodium d'un titre alcalimétrique égal à celui de sérum sanguin, Setschenow (5) a constaté que la tension en gaz carbonique pour laquelle la transformation du carbonate en bicarbonate est complète à 15° est d'environ 30^{mm} de mercure. Plus récemment, Chr. Bohr (6), en étudiant la dissociation des

(1) Il faut, pour arriver à ce résultat, des pompes puissantes, munies, comme celles de Pflüger, d'appareils à dessiccation très actifs. Dans ces conditions, le sang subit une concentration qui a pour effet, comme l'a montré Zuntz, d'augmenter la fraction d'acide carbonique séparable par le vide. De là les différences sensibles que l'on note entre les résultats des divers observateurs. Les résultats ci-dessous, de Schœffer, comparés à ceux de Pflüger, en sont la preuve, en effet :

	Acide carbonique du sérum		
	se dégageant sous l'action du vide	déplacé par un acide	Total
	vol. p. 100	vol. p. 100	vol. p. 100
Schœffer. I.	13,4	31,3	44,7
Schœffer. II.	21,1	21,9	43,0
Pflüger. I.	44,6	4,9	49,5
Pflüger. II.	35,2	9,3	44,5

(Zuntz, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1867, p. 529. — Pflüger, *Ueber die Kohlensäure des Blutes*, Bonn, 1864, p. 11. — Schöffer, *Wiener acad. Sitzungsber.*, t. XLI, p. 589, 1860.)

(2) Pflüger, *loc. cit.*, p. 6.

(3) Hoppe-Seyler, *Centralbl. f. de. med. Wissensch.*, 1865, p. 65. — Schöffer, *ibid.*, 1866, p. 657.

(4) Gaule. *Du Bois-Reymond's Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1879, p. 469.

(5) Setschenow, *Mém. de l'Acad. de Saint-Pétersbourg*, t. XXVI, n° 13, p. 9 et 10, 1879.

(6) Chr. Bohr, *Bulletin de l'Acad. roy. danoise*, séance du 9 mai 1890.

solutions de bicarbonate de sodium (1) à 37° a trouvé que pour une diminution de la pression de l'acide carbonique de 72 à 12^{mm}, il ne se dégage aucune quantité appréciable de gaz, et que même sous une pression de 0^{mm},5 seulement, le carbonate de sodium a déjà fixé les deux tiers de l'acide carbonique nécessaire à sa transformation en bicarbonate.

Les choses se passent tout autrement pour le sérum sanguin. Là, la fixation chimique de l'acide carbonique n'est terminée que pour une tension supérieure à 300^{mm} de mercure (2).

La conclusion la plus plausible que l'on puisse tirer de ces faits, c'est qu'à côté de l'alcali qui fixe l'acide carbonique, le sang contient une ou plusieurs substances à caractère acide, n'agissant pas sur le tournesol, mais pouvant néanmoins déplacer l'acide carbonique de ses combinaisons avec les bases, parce que chaque molécule de gaz carbonique déplacée est aussitôt éloignée du champ de la réaction par l'action du vide. Voyons quelles peuvent être ces substances et quel est leur rôle dans le phénomène de l'absorption et du dégagement de l'acide carbonique du sang.

Nous étudierons successivement :

1° L'absorption et le dégagement de l'acide carbonique du sérum;
2° L'absorption et le dégagement de l'acide carbonique des globules;
3° Le dégagement de l'acide carbonique du sang total.

1° Pour ce qui regarde le sérum, examinons d'abord quelle est dans les matériaux salins de ce liquide la quantité de bases alcalines disponibles, et entre quelles substances ces bases doivent être réparties. Les cendres de 1.000^{gr} de sérum de sang de chien se décomposent ainsi qu'il suit, d'après Bunge (3):

K^2O	0^{gr},202
Na^2O	4 ,341
CaO	0 ,176
MgO	0 ,0411
Fe^2O^3	0 ,010
P^2O^5	0 ,489
Cl	3 ,961

On peut négliger, dit Bunge, à qui nous empruntons les calculs qui suivent, la petite quantité de potasse que contient le sérum, et qui d'ailleurs provient peut-être en grande partie de la composition des globules blancs. On en peut dire autant de la chaux et de la magnésie, fixées sans doute très énergiquement par les albumines et les nucléo-albumine du sang, et l'on est ainsi conduit à admettre que l'acide carbonique doit être presqu'entièrement retenu par la soude. Sur les 4^{gr},341 de soude, 3^{gr},463 suffisent pour saturer le seul acide énergique que le sérum contient en quantités notables et qui est l'acide chlorhydrique. La

(1) Les dissolutions employées renfermaient de 0,1 à 0,2 p. 100 de carbonate de sodium.

(2) Setschenow, *loc. cit.*

(3) Bunge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XII, p. 205, 1876, et *Lehrb. d. physiol. Chem.*, 2e édition, Leipzig, 1889, p. 254.

différence, soit donc 0gr,878 peut fixer 0gr,623 d'acide carbonique, ou en volume, 316cc de gaz avec formation de carbonate de sodium, et le double, soit 632cc, si la soude est tranformée en bicarbonate. Il viendrait donc pour 100cc de sérum 63cc,2 de gaz carbonique. Mais comme l'acide carbonique partage la soude disponible avec l'acide phosphorique — et avec d'autres substances encore, ainsi qu'on va le démontrer — la quantité de ce gaz ne peut atteindre un chiffre aussi considérable, et en fait 100cc de sérum de sang artériel du chien ne contiennent que de 43-57 volumes d'acide carbonique.

Parmi les substances qui, dans le sérum, luttent avec l'acide carbonique pour la possession des bases, figure donc d'abord l'acide phosphorique. L'absorption de l'acide carbonique par les solutions de phosphate de sodium a été étudiée avec soin par Fernet (1), à une époque où l'on admettait dans le plasma la présence de quantités assez considérables de ce sel. Mais Sertoli (2) et Mroczkowski (3) ont montré que le sérum (de chien, de brebis et de bœuf) contient des quantités d'acide phosphorique si petites, que 100gr de sérum ne peuvent fixer, par l'intermédiaire des phosphates, que de 0cc,75 à 1cc,4 de gaz carbonique. Cette fixation consiste dans ce fait que l'acide carbonique transforme le phosphate bisodique en phosphate monosodique en produisant lui-même du bicarbonate de sodium, d'après l'équation :

$$PO^4Na^2H + Co^2 + H^2O = PO^4NaH^2 + Co^3NaH.$$

On conçoit que cette formation du bicarbonate de sodium aux dépens de phosphate de neutre de sodium ne s'accomplisse que pour des tensions d'acide carbonique d'une certaine valeur, et supérieures à celle qui suffisent pour la formation du bicarbonate en partant du carbonate.

Si maintenant la masse d'acide carbonique en présence vient à diminuer, par exemple sous l'action du vide, la réaction inverse se produit aussitôt avec mise en liberté d'acide carbonique (4).

A côté de l'acide phosphorique agissent probablement tout un groupe de substances organiques faisant fonction d'acides faibles, et parmi lesquelles figurent en première ligne les matières albuminoïdes. Sertoli a fait voir le premier que la sérum-albumine, la globuline (5) (extraite du cristallin), bien que présentant encore toutes deux une réaction alcaline sensible, sont capables de décom-

(1) Fernet, voy. p. 259.

(2) Sertoli, in Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, 3e partie, p. 350, Tübingen, 1866.

(3) Morczkowski, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1878, p. 356.

(4) Le déplacement de l'acide phosphorique par l'acide carbonique et la réaction inverse peuvent facilement être démontrés par l'expérience que voici : Une solution de phosphate bisodique, PO^4Na^2H, additionnée d'un peu de tournesol est bleue. Si l'on fait passer dans le liquide un courant d'acide carbonique, la coloration vire au rouge. Cette coloration n'est pas due à l'acide carbonique, comme on peut le démontrer par une expérience de contrôle, mais bien à la formation du sel monosodique, PO^4NaH^2. Si on abandonne la solution à l'air, ou plus rapidement si l'on chauffe, on voit le liquide reprendre sa coloration bleue, parce que la masse de l'acide carbonique ayant diminué, le phosphate monosodique reprend son second équivalent de soude.

(5) La sérum-globuline joue également le rôle d'un acide faible, tout comme cette globuline du cristallin. On sait que cette substance se précipite lorsqu'on sature le sérum d'acide carbonique, et le caractère acide de ce corps apparaît encore dans les expériences de Setschenow qui a montré que du sang débarrassé de sa sérum-globuline se sature d'acide carbonique plus faci-

poser le carbonate de soude dans le vide, résultat que confirmèrent Hoppe-Seyler (1) et Setschenow (2). Seulement Hoppe-Seyler considère l'action des matières albuminoïdes comme étant quantitativement beaucoup plus faible que ne l'admet Sertoli. Setschenow a trouvé en outre que les graisses, ou plus exactement l'extrait éthéré du sérum, agit également comme un acide faible, tandis que la lécithine se comporterait comme une base faible. — Il est probable que d'autres corps se partagent encore avec l'acide carbonique les bases du sérum.

C'est cet ensemble de substances, encore incomplètement connues, qui font que, d'une part, la saturation du sérum par l'acide carbonique se fait moins facilement, c'est-à-dire s'achève pour des tensions plus élevées que lorsqu'il s'agit d'une dissolution de carbonate de sodium, et, inversement, c'est grâce à elles que l'évacuation de l'acide carbonique sous l'action du vide est plus près d'être complète avec le sérum qu'avec les dissolutions de carbonate de soude.

2° Dans les globules les phénomènes sont plus complexes. On constate d'abord, comme pour le sérum, que la quantité d'acide carbonique fixé varie avec la concentration du sang, la température et la pression (3). Quant au mécanisme même de la fixation, il faut admettre, comme pour le sérum, que l'acide carbonique se partage les bases alcalines disponibles avec deux ordres de substances : des substances minérales et des substances organiques.

Parmi les substances minérales, les phosphates alcalins, plus abondants dans les globules que dans le plasma, jouent probablement un rôle assez important, et les réactions qui se passent entre ces sels et l'acide carbonique sont celles qui ont été exposées plus haut pour le sérum.

Pour ce qui regarde les matières organiques, la globuline des globules n'exerce sans doute, à cause de sa masse très minime, qu'une influence tout à fait secondaire, mais il n'en va pas de même de l'hémoglobine qui, par sa masse, représente un facteur important, et qui possède des propriétés acides marquées. On en donnera des preuves plus loin, lorsqu'on étudiera le dégagement de l'acide carbonique dans le sang total.

Voilà donc les substances avec lesquelles l'acide carbonique se partage les bases des globules. Mais cet acide n'est pas fixé par les bases seulement; il paraît

lement qu'auparavant, c'est-à-dire pour des tensions d'acide carbonique plus faibles. (Setschenow, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. VIII, p. 1.)

Notons encore que les globulines manifestent aussi des propriétés basiques en ce sens qu'elles peuvent fixer de l'acide carbonique (Setschenow), mais cette propriété n'entre en jeu que pour des tensions en acide carbonique déjà très élevées. Au surplus, S. Torup nie l'existence de cette combinaison. (*Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 115, 1887.)

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 502.

(2) Setschenow, *loc. cit.*

(3) Voy. à ce sujet les tableaux de Setschenow et de Zuntz dans : Zuntz, *Blutgase und respiratorischer Gaswechsel*, in *Hermann's Handbuch der Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 74 et 75, Leipzig, 1882. — Notons seulement que d'après Zuntz on obtient des résultats différents selon que l'on traite le sang total par de l'acide carbonique pour opérer ensuite sa séparation en globules et en sérum, ou, au contraire, que l'on opère d'abord cette séparation pour faire agir ensuite le gaz sur les éléments déjà séparés. Il arrive en effet, dans le premier cas, que pour des tensions d'acide carbonique un peu élevée, cet acide soutire des bases alcalines aux globules et les sels ainsi formés diffusent incessamment dans le plasma.

l'être aussi par l'hémoglobine elle-même qui, à côté de ses affinites acides, manifesterait aussi des propriétés basiques. Cette intervention de l'hémoglobine, déjà signalée par Setschenow, a été nettement établie dans ces derniers temps par Torup et par Bohr, qui a décrit avec soin les propriétés de plusieurs variétés de carbohémoglobine. Ces combinaisons ont déjà été étudiées précédemment (voy. p. 62), et leur étude a montré que l'hémoglobine de chien peut fixer à 18° jusqu'à $6^{cc},6$ de gaz carbonique pour une pression en acide carbonique de 100^{mm} de mercure (carbohémoglobine δ). Bohr a constaté en outre que la courbe de dissociation de ces combinaisons a la même forme que celle qui représente la marche du dégagement ou de l'absorption de l'acide carbonique du sang sous diverses pressions, et comme la carbohémoglobine peut se trouver aussi bien dans le sang artériel presque saturé d'oxygène que dans le sang veineux (voy. p. 62), Bohr conclut finalement que cette combinaison joue un rôle essentiel dans la fixation de l'acide carbonique par le sang (1).

3° Revenons maintenant au phénomène du dégagement de l'acide carbonique contenu dans le sang total. Lorsque la tension de l'acide carbonique vient à diminuer dans le sang, le phosphate monométallique et les matériaux organiques à fonction d'acide faible (hémoglobine, globuline, etc.), réagissent sur le bicarbonate de soude; il se reforme aux dépens de ce sel du phosphate bimétallique et des combinaisons alcalines des dits matériaux, tandis que l'acide carbonique se dégage. D'autre part la carbohémoglobine se dissocie en hémoglobine et en acide carbonique, et enfin, si les globules viennent à se dissoudre, comme il arrive dans l'extraction du gaz à la pompe à mercure à 40° - 60°, l'hémoglobine arrivée au contact du sérum, agit à la manière d'un acide et achève la décomposition du carbonate (2).

Cette dernière réaction, signalée pour la première fois par Preyer (3), s'observe très nettement lorsqu'on ajoute de l'hémoglobine pure ou une purée de globules à une dissolution de carbonate de sodium soumise à l'action de la pompe à mercure. C'est elle qui explique pourquoi l'extraction de l'acide carbonique est complète avec le sang total, tandis qu'elle ne l'est point avec le sérum.

Ce rôle d'acide faible paraît appartenir surtout à l'oxyhémoglobine encore que sur ce point les indications fournies par les expériences ne soient pas très nettes. Holmgreen (4) Wolfberg (5) et surtout Preyer ont montré que la saturation du sang par de l'oxygène rend plus facile le dégagement de l'oxygène, et cette opinion est généralement admise, bien qu'elle soit contredite par une expérience de Ludwig (6) qui a trouvé que du sang introduit dans un espace vide fournit la même tension d'acide carbonique, qu'il ait été au préalable saturé d'oxygène ou

(1) Voy. à la page 62 quelles sont les incertitudes qu'offre encore l'histoire chimique de la carbohémoglobine.

(2) D'après Gréhant et Quinquaud, l'influence exercée par les globules sur le dégagement de l'acide carbonique serait une action purement physique, puisque la poudre de lycopode ou de peroxyde de fer produit le même effet. (*Soc. de Biol.*, 1886, p. 218.)

(3) Preyer, *Die Blutkrystalle*, Iéna, 1871, p. 69.

(4) Holmgreen, *Wien. acad. Sitzungsber.*, t. XLVIII, p. 546.

(5) Wolfberg, *Pflüger's Arch.*, t. VI, p. 23, 1872.

(6) Ludwig, *Wien. med. Jarb.*, 1865, p. 159.

non. L'étude de cette question a été reprise récemment par B. Werigo au moyen d'une méthode nouvelle et très ingénieuse qui consiste à faire respirer à un même animal par exemple de l'hydrogène par le poumon droit et de l'oxygène par le poumon gauche et à observer les différences de tension de l'acide carbonique dans l'air exhalé à droite et à gauche. La méthode constitue un progrès réel dans la technique, mais l'interprétation des résultats obtenus est encore difficile et obscure (1).

En résumé, on voit qu'un grand nombre de substances interviennent dans la fixation de l'acide carbonique par le sang et que la complexité du phénomène est ici telle qu'il est provisoirement impossible de déterminer quantitativement la part qui revient à chacun de ces corps dans l'ensemble du phénomène.

C'est pour cette raison que l'on n'a pas insisté précédemment sur les variations numériques que présentent les quantités d'acide carbonique fixées par le sang sous des pressions croissantes ou décroissantes. Le sens seul du phénomène importe ici et non point, comme pour l'oxygène, la valeur exacte de ces variations. Pour l'oxygène, en effet, les tableaux I et III des pages 263-264, montrent, par exemple, que pour une pression en oxygène de 75^{mm}, deux sangs, contenant l'un 14 p. 100 et l'autre seulement 4 p. 100 d'hémoglobine, contiennent sensiblement la même fraction de leur matière colorante (environ 96 p. 100), transformée en oxyhémoglobine et conséquemment, qu'ils se trouvent tous deux également près de leur point de saturation chimique pour l'oxygène.

Pour l'acide carbonique, au contraire, le résultat variera considérablement d'un sang à un autre, et il faut se contenter de noter ici la marche générale du phénomène. Quelques chiffres, empruntés à Zuntz et à Setschenow montreront que, pour des tensions élevées, il arrive un moment où la quantité d'acide carbonique chimiquement fixée par le sang n'augmente plus que très lentement, mais que cette limite de la saturation chimique se manifeste pour des tensions très variables (2).

Voici d'abord une série de déterminations de Zuntz, faites à la température du corps :

PRESSION DE L'ACIDE CARBONIQUE		ACIDE CARBONIQUE (A 0° ET A 76^{cm}) chimiquement combiné (en centièmes du vol. du sang)
en centièmes d'une atmosphère	en millimètres de mercure	
4,57	34,7	34,1
5,8	44,1	36,8
8,8	66,9	46,3
10,1	76,8	84,3

(1) Werigo, *Pflüger's Arch.*, t. LI, p. 321, et t. LII, p. 194, 1892. — Zuntz, *ibid.*, t. LII, p. 191 et 198, 1892.

(2) Voy. Zuntz, *Blutgase und respiratorischer Gaswechsel*, in *Hermann's Handbuch d. Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 74, Leipzig, 1882.

Les deux séries suivantes ont été exécutées à la température de 0°:

PRESSION DE L'ACIDE CARBONIQUE en millimètres de mercure	ACIDE CARBONIQUE chimiquement combiné, en centièmes du volume du sang
151,9	109,7
280,9	122,5
372,2	122,7
750,9	127,2
382,6	108,7
495,6	108,7
743,6	117,8

Voici enfin trois déterminations faites par Setschenow sur du sang de veau, à la température de 15°,2 :

PRESSION DE L'ACIDE CARBONIQUE en millimètres de mercure	ACIDE CARBONIQUE chimiquement combiné, en centièmes du volume du sang
291,6	91,8
338,8	94,1
361,2	95,0

Sur l'animal vivant, on voit de même la quantité d'acide carbonique fixé, augmenter avec la pression de ce gaz dans l'atmosphère inspirée; mais ici le phénomène se complique, en ce sens que la richesse du sang en acide carbonique s'élève d'abord pour baisser ensuite rapidement. Ainsi chez un chien respirant un mélange de 36,9 p. 100 d'acide carbonique avec 63,1 p. 100 d'oxygène, Zuntz (1) a trouvé dans le sang de l'artère fémorale :

Après 1 1/2 minute.	89,6 p. 100 de Co^2	
— 3 1/2 —	92,8	—
— 4 1/2 —	80,5	—
— 6 —	77,1	—

Ce phénomène, que P. Bert (2) a également observé, tient à ce fait que l'acide carbonique soustrait incessamment des bases alcalines aux globules et que le bicarbonate de soude formé, diffuse dans le plasma et de là dans les tissus.

(1) Zuntz, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1870, n° 15.
(2) P. Bert, *La pression barométrique*, etc., p. 985.

2. *Tension de l'acide carbonique dans le sang.*

La tension de l'acide carbonique dans le sang a été mesurée chez le chien à l'aide de la méthode décrite plus haut par Wolfberg (1), Strassburg (2) et Nussbaum (3), qui ont obtenu chez le chien les résultats moyens suivants :

	Sang artériel.		Sang veineux.	
	—		—	
Strassburg.	2,8 p. 100	ou 21,28 mill. de Hg.	5,4 p. 100	ou 41,04^{mm}
Nussbaum	—	—	3,81 —	28,95
Wolfberg.	—	—	3,43 —	26,07

Les résultats de Nussbaum et de Wolfberg en ce qui concerne la tension de l'acide carbonique dans le sang veineux présentent un accord très remarquable, étant données les difficultés de ce genre de déterminations. Quant à l'écart considérable que l'on observe entre ces résultats et celui de Strassburg, il s'explique par ce fait que cet auteur expérimentait sur des animaux non trachéotomisés et le plus souvent en pleine digestion. Nussbum et Wolfberg au contraire pratiquaient la respiration artificielle, ce qui assurait une ventilation pulmonaire bien plus régulière et plus active.

En ce qui concerne le sang artériel, le chiffre fourni par Strassburg s'accorde suffisamment avec celui qu'ont donné les récentes déterminations de L. Frédéricq (4), beaucoup moins bien au contraire avec les chiffres donnés par Chr. Bohr (5). Ces auteurs ont trouvé en effet pour le sang artériel.

	Maximum.	Minimum.	Moyenne.
	—	—	—
L. Frédéricq	2,70 p. 100	2,28 p. 100	2,46 p. 100
Chr. Bohr	38,0 —	10,1 —	21,04 —

Les choses se présentent différemment dans le sang coagulé. On sait que l'alcalinité du sang diminue considérablement au moment de la coagulation (quelquefois de 50 p. 100), comme l'ont montré Zuntz (6) et après lui Schulte (7). La capacité de fixation du sang vis-à-vis de l'acide carbonique se trouve donc diminuée d'autant. Il suit de là que pour une teneur donnée en acide carbonique la tension de ce gaz doit augmenter au moment où le sang se coagule. C'est ce que démontrent d'ailleurs nettement les expériences comparatives de Strassburg :

(1) Wolfberg, *Pflüger's Arch.*, t. V, p. 465, 1871, et t. VI, p. 23, 1872.

(2) Strassburg, *ibid.*, t. VI, p. 65, 1872.

(3) Nussbaum, *ibid.*, t. VII, p. 296, 1873.

(4) L. Frédéricq, *Centralbl. f. Physiol.*, t. VII, p. 33, 1893. — Résultats obtenus après injection intra-veineuse de propeptone.

(5) Chr. Bohr, *Bull. de l'Acad. roy. danoise*, séance du 2 nov. 1888. — Résultats obtenus après injection d'extrait de sangsue.

(6) Zuntz, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1867, p. 808.

(7) Schulte, *Ueber den Einfluss d. Chinins*, etc., Bonn, 1871.

Tension de l'acide carbonique	
dans le sang vivant	dans le sang défibriné
5,52 p. 100	6,44 p. 100
5,95 —	8,13 —
6,38 —	7,64 —
5,05 —	5,38 —
5,75 —	5,99 —
5,75 —	6,37 —
3,11 —	4,02 —

Les six premières analyses sont relatives au sang veineux; la dernière, au sang artériel.

Il est impossible de dire *a priori* à quelle teneur en acide carbonique correspond une tension donnée de ce gaz dans le sang; comme la quantité de principes alcalins disponibles peut être très variable, une même tension peut correspondre à des richesses très différentes en acide carbonique.

Notons en terminant que tout ce qui vient d'être dit sur les tensions de l'acide carbonique du sang et sur la mesure de cette tension au tonomètre, comme aussi l'existence de combinaisons dissociables, implique nécessairement la présence dans le sang d'une certaine quantité d'acide carbonique dissous. C'est donc à tort que P. Bert (1), se basant sur ce fait que tout l'acide carbonique du sang ne suffit pas pour saturer les affinités basiques de ce liquide, a soutenu que le sang ne contient que de l'acide carbonique chimiquement combiné.

§ III. Azote.

L'absorption de l'azote par le sang est un simple phénomène de dissolution physique. Les preuves de ce fait sont nombreuses.

Il y a d'abord celle que fournit le simple rapprochement de la quantité d'azote contenue dans le sang et des conditions de solubilité de ce gaz, encore que de ce côté, ainsi qu'on le montrera plus loin, la question soit moins simple qu'on ne l'a cru pendant longtemps.

En étudiant, d'autre part, comment varient avec avec la pression les quantités d'azote absorbées par le sang (de porc) défibriné, Lothar-Meyer (2) a trouvé des variations sensiblement conformes à la loi de Henry-Dalton.

Les résultats obtenus par P. Bert, en faisant respirer des chiens dans de l'air comprimé, confirment ceux de Lothar-Meyer, en ce sens que la quantité d'azote trouvée dans le sang est sensiblement une fonction linéaire de la pression, mais

(1) P. Bert, *Comptes rendus*, t. LXXXVII, p. 628, 1878.
(2) Lothar-Meyer, *Die Gase des Blutes*, Göttingen, 1857, p. 56.

l'augmentation de la quantité d'azote dissoute n'est pas aussi rapide que le voudrait la loi de Dalton (1), ainsi que le montrent les chiffres suivants :

Pression de l'air en atmosphères.	Volumes d'azote en centièmes du volume du sang.
—	—
1	2,2
2	3,0
3	3,9
5	6,0
7	7,0
10	9,4

Comme ce gaz n'est que dissous dans le sang, les variations de pression exercent sur lui une influence bien plus rapide que sur les deux autres gaz du sang. Chez un chien respirant dans une atmosphère d'oxygène et d'acide carbonique exempte d'azote, Pflüger (2) a trouvé au bout de très peu de temps le sang complètement exempt d'azote. A la pompe à mercure, l'azote se dégage dès les premiers coups de pompe, et, même à la température de 0°, Pflüger (3) a pu, dans l'espace de 20 heures, enlever au sang tout son azote, tandis que la moitié seulement de l'oxygène et les 2/3 de l'acide carbonique s'étaient dégagés. C'est encore l'azote qui constitue la masse principale des gaz qui se dégagent à l'état de bulles dans le sang des animaux soumis à la décompression brusque et qui produisent les accidents bien connus des physiologistes (Bert) (4).

En ce qui concerne la quantité d'azote que dissout le sang, il faut remarquer que parmi les chiffres cités à la page 253, ceux qui sont obtenus par les méthodes les plus anciennes et les moins parfaites sont, en général, les plus élevées, ce qui indique évidemment que dans bien des cas il y a eu pénétration d'air dans l'appareil pendant l'extraction du gaz. Mais il ne faut pas perdre de vue, d'autre part, que la solubilité de l'azote dans le sang est plus élevée qu'on ne l'a cru pendant longtemps, et qu'elle augmente considérablement avec la richesse du sang en globules. Déjà Setschenow (5), dans ses essais sur l'absorption de l'azote par le sang à 16°-18°, avait obtenu des chiffres très élevés et en avait conclu que les globules peuvent retenir plus d'azote que l'eau pure, tandis que Zuntz (6) expliquait ce résultat par des erreurs d'expériences. En réalité, le sang dissout d'autant plus d'azote qu'il est plus riche en globules, ainsi que l'ont démontré, de la manière la plus nette, F. Jolyet et C. Sigalas (7). En saturant d'air atmos-

(1) Sans doute parce qu'aux pressions élevées l'agitation intra-pulmonaire est de moins en moins complète. (Bert, *La pression barométrique*, etc., Paris, 1878, p. 660, 661 et 669). — Voy. aussi plus loin les expériences de Jolyet et Sigalas.

(2) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 104, 1868.

(3) Pflüger, *Die Kohlensäure d. Blutes*, Bonn, 1864, p. 12.

(4) P. Bert, *La pression barométrique*, etc., p. 939.

(5) Setschenow, *Sitzungsb. d. Wien. Acad.*, t. XXXVI, p. 302, 1859.

(6) Zuntz, *Blutgase u. respirat. Gaswechsel*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 83, Leipzig, 1882.

(7) J. Jolyet et C. Sigalas, *Comptes rendus*, t. CXIV, p. 686.

phérique du sang à globules intacts, du sang à globules dissous et du sérum, à la température de 15°, ils ont obtenu les résultats que voici :

Azote absorbé dans 100^{cc}.

	SANG AVEC GLOBULES intacts	SANG A GLOBULES détruits	SÉRUM
I. Chien.	1^{cc},84	—	1,17
II. Cheval	1 ,78	1^{cc},5	1,11
III. —	2 ,36	—	1,11
IV. —	2 ,76	1 ,7	1,11
V. —	3 ,78	1 ,8	1,11

L'essai V se rapporte à une purée très riche en globules, et les essais III et IV à des sangs dont la richesse en globules avait été doublée.

Ces résultats démontrent que l'absorption de l'azote croît avec l'augmentation des globules. Le même phénomène se produit avec l'hydrogène, et Merget (1) l'explique par une condensation de ces gaz à la surface des globules. C'est là la raison pour laquelle l'absorption de l'azote par le sang ne suit pas exactement la loi de Henry-Dalton. Ainsi, du sang de mouton qui, à 503^{mm} de pression, absorbait 1,44 p. 100 d'azote, en dissout, à 612^{mm}, 1,58 p. 100 (au lieu de 1,75 p. 100, chiffre calculé d'après la loi de Henry-Dalton) et à 758^{mm}, 1,76 p. 100 (au lieu de 2,16 p. 100, chiffre calculé).

(1) Merget, *Mém. de la Soc. des sciences phys. et nat.*, Bordeaux, 1882.

CHAPITRE III.

TENSION DES GAZ DANS LES TISSUS.

GÉNÉRALITÉS.

L'étude des échanges gazeux qui se passent entre le sang et les tissus exige la connaissance préalable de la tension que possèdent, de part et d'autre, ces gaz. On vient de montrer quelles sont les difficultés et les incertitudes que présente la mesure de ces tensions dans le sang. On conçoit aisément les raisons pour lesquelles, du côté des tissus, les obstacles sont plus considérables encore.

Examinons d'abord comment le problème se pose sous sa forme la plus générale et la plus simple. On verra, dans un prochain chapitre, qu'une des questions les plus importantes que la physiologie générale a dû se poser est celle du siège des combustions organiques. Les produits combustibles fournis par les éléments cellulaires sont-ils brûlés sur place, ou bien, au contraire, passent-ils d'abord dans les capillaires sanguins pour y subir, au contact même des globules, le phénomène de la combustion, avec production d'acide carbonique? Sur ce point, l'étude des tensions gazeuses, et principalement celle de l'acide carbonique, pouvait fournir des indications du plus grand intérêt. En effet, quand deux milieux sont en échanges de diffusion gazeuse, le gaz sur lequel porte l'échange marche évidemment dans le sens des tensions décroissantes. Si la tension de l'acide carbonique est plus grande dans les tissus que dans le sang veineux, on en peut conclure que ce gaz marche des tissus vers le sang, conséquemment qu'il a pris naissance dans les éléments cellulaires eux-mêmes. Il suit de là aussi que l'oxygène doit marcher nécessairement vers le lieu où se produit l'acide carbonique, c'est-à-dire, dans l'hypothèse choisie, du sang vers les tissus. Il importe donc de connaître au moins la valeur approchée de ces tensions.

Deux voies s'offrent à nous pour cette détermination. On peut, d'une part, mettre des mélanges gazeux de composition connue en contact avec un tissu, puis au bout d'un certain temps, quand l'équilibre de diffusion est atteint, sou-

tirer le mélange et l'analyser. On peut aussi étudier la tension des gaz dans des liquides qui ont été sécrétés lentement par ces tissus, c'est-à-dire qui ont été en contact et par suite se sont mis en équilibre de tension avec ces tissus. Ces deux méthodes ont été expérimentées sous la direction de Pflüger par Strassburg (1), a qui l'on doit le seul travail méthodique que nous possédions sur la « topographie des tensions gazeuses dans l'organisme animal ».

En ce qui concerne la première méthode, Strassburg fait remarquer avec raison qu'il n'est pas possible, au moins pour ce qui regarde l'acide carbonique, de s'adresser à une surface de tissu artificiellement créée, c'est-à-dire à une plaie, ou même à une surface normale, mais qui serait mise en contact avec un liquide non physiologique, car dans ces conditions les cellules superficielles meurent rapidement, avec des phénomènes d'acidification qui, grâce à la présence constante des carbonates, augmentent d'une façon anormale la tension de l'acide carbonique. Il n'est donc pas possible non plus d'injecter de l'air sous la peau, ou dans des cavités séreuses, pour mesurer ensuite la tension de l'acide carbonique dans cet air (2).

§ 1. Tension des gaz dans la surface interne de l'intestin.

Pour ces raisons, Strassburg s'est adressé uniquement à la surface intestinale (chez le chien). Dans un segment de tube intestinal long de 50^{cm} environ, limité par deux ligatures, on injecte, au moyen d'une canule et d'une petite pompe, de l'air atmosphérique. De demi-heure en demi-heure, on vide le segment et on injecte une nouvelle quantité d'air. En ne tenant compte que des analyses faites au début de chaque expérience, c'est-à-dire à un moment ou la muqueuse n'était encore nullement enflammée, Strassburg a trouvé, pour l'acide carbonique, comme moyenne de 8 expériences, une tension de 7,7 p. 100 d'une atmosphère (c'est-à-dire 58,52^{mm} de mercure). L'analyse a permis de constater que la teneur en oxygène fléchit constamment. Elle était tombée dans une expérience, au bout d'une demi-heure, à 13,44 p. 100 (maximum observé) et dans une autre, au bout de 2 heures un quart à 3,25 p. 100 (minimum observé).

Cette tension de l'acide carbonique est sensiblement inférieure à celle du même gaz dans le sang veineux du cœur droit (3,81 p. 100 d'après Nussbaum et 5,4 p. 100 d'après Strassburg). A la vérité, il faudrait pouvoir comparer cette tension à celle de l'acide carbonique dans le sang veineux intestinal. Mais Strassburg fait remarquer à ce propos que le sang du cœur droit ne présente pas une tension d'acide carbonique plus forte que le sang de la veine fémorale, qui est surtout un sang provenant de tissus musculaires et conjonctifs, bien que le sang du cœur droit ait reçu une quantité assez notable de sang provenant de la surface intestinale. On peut donc conclure de ces essais, avec une grande vraisemblance, que la tension de l'acide carbonique dans les parois intestinales est supérieure à la tension de ce gaz dans le sang veineux.

(1) Strassburg, *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. VI, p. 65, 1872.

(2) Ces critiques ne s'adressent pas directement à l'oxygène, encore que dans une cellule en voie de mortification, par suite de contacts anormaux, il puisse se produire des réactions chimiques capables de modifier la tension de ce gaz. D'ailleurs, Strassburg avait surtout en vue la mesure des tensions de l'acide carbonique et ne s'est occupé que très secondairement de l'oxygène.

En ce qui concerne l'oxygène, nous possédons des expériences déjà anciennes de Lecomte et Demarquay (1), qui injectèrent à des animaux de grandes masses de gaz sous la peau ou dans la cavité péritonéale. La teneur en oxygène de l'air injecté était constante au bout de 24 heures et oscillait entre 4 et 6,9 p. 100. Mais ce sont là des valeurs minima, puisque de l'azote injecté contenait, dans un cas, au bout de 24 heures, 9,74 p. 100, dans un autre, après 48 heures, 8,04 p. 100, dans un troisième, après 24 heures, 9,09 p. 100 d'oxygène. Mais il faut remarquer que ces masses gazeuses étaient en échanges de diffusion aussi bien avec le sang artériel ou veineux qu'avec les tissus et qu'il est difficile de prétendre que l'on mesurait ainsi la tension de l'oxygène au sein même des cellules. Les indications fournies par l'étude des produits de sécrétion ont, à cet égard, une signification beaucoup plus grande. Des résultats analogues avaient été obtenus antérieurement par Bouley et Clément (2), J. Davy (3), et plus tard par Sertoli (4) et M. Runge (5).

Ce sont là les seules expériences directes que nous possédions relativement à la tension des gaz dans les tissus. Strassburg a en outre mesuré la tension des gaz dans la lymphe, dans quelques produits de sécrétion (urine, bile) et dans le liquide de l'hydrocèle. Nous donnons ces résultats ci-après, en même temps que ceux qu'a fourni l'analyse des gaz contenus dans ces liquides.

§ II. Gaz de la lymphe et du chyle.

Les gaz de la lymphe ont été étudiés, chez le chien, par Hammarsten (6), qui a trouvé pour 100^{vol} de lymphe les volumes gazeux que voici, ramenés à 0° et à 960^{mm} de pression :

	OXYGÈNE	ACIDE carbonique	AZOTE
1. Lymphe absolument exempte de sang provenant du membre antérieur gauche.	Néant.	41,89	1,12
2. La même	0,10	47,13	1,58
3. Échantillon formé principalement de lymphe pure provenant des membres. .	Néant.	44,07	1,22
4. Lymphe exempte de sang, provenant des membres et de l'intestin	0,10	37,55	1,63
5. La même lymphe après un repos de 24 heures dans de la glace.	0,05	37,50	1,82
6. Lymphe abdominable et lymphe des membres (avec traces d'hémoglobine).	0,04	38,88	1,18

(1) Leconte et Demarquay, *Arch. gén. de Med.* (5), t. XIV, p. 111, 424 et 545, 1859.
(2) Bouley et Clément, cité par les précédents.
(3) J. Davy, *Philosoph. Transact.*, 1823, p. 496.
(4) Sertoli, *Med. chem. Unters.* de Hoppe-Seyler, IVe fasc., p. 350, Berlin, 1866-1871.
(5) M. Runge, *Zeitschr. f. Gynäk. u. Geb.*, t. IV, p. 75.
(6) Hammarsten, *Ber. d. Gesellsch. d. Wiss. zu Leipzig*, t. XXIII, p. 617, 1871.

On voit donc que l'oxygène manque ou n'existe dans la lymphe qu'à l'état de traces, que l'azote y est contenu dans les mêmes proportions que dans le sang ; enfin, en comparant directement la richesse en acide carbonique de la lymphe et du sang, on a trouvé que la lymphe contient plus d'acide carbonique que le sang artériel et moins que le sang veineux.

Une question plus importante au point de vue des échanges gazeux de la respiration était la détermination de la *tension des gaz* et principalement de l'acide carbonique dans la lymphe. Cette mesure, dans laquelle on se heurte à des difficultés considérables par suite de la lenteur du cours de la lymphe et des phénomènes de coagulation, a été faite par Strassburg, qui a trouvé que chez le chien la tension de l'acide carbonique dans la lymphe (ou le chyle) du canal thoracique atteint au maximum 3,47 p. 100 d'une atmosphère (ou 26,37^{mm} de mercure), tandis que celle du sang veineux s'élevait à 3,9 p. 100. Mais Strassburg fait ressortir avec raison que cette tension ne donne pas la mesure de celle qui existait dans le tissu au contact duquel la lymphe a pris naissance. Il est probable que là l'acide carbonique présente des tensions plus élevées, mais pendant que cette humeur circule lentement au contact du tissu conjonctif, elle abandonne à ce tissus une partie de son acide carbonique, qui est aussitôt repris par le courant très rapide de la circulation artérielle (1).

Il convient de citer encore à cette place, en ce qui concerne la lymphe, les résultats obtenus par Tschiriew (2), Büchner (3) et Gaule (4), bien que les expériences de Strassburg aient montré que cette humeur se prête fort mal à la mesure de la vraie tension de l'acide carbonique au contact des tissus. Ces recherches ont porté sur la lymphe, le sérum et le sang chez les chiens en état d'asphyxie, et elles ont donné ce résultat inattendu et encore inexpliqué que la teneur de la lymphe en acide carbonique est inférieure à celle du sérum. Büchner de son côté a étudié la richesse de la lymphe en acide carbonique, alors que les animaux sont ou non en état d'asphyxie, a trouvé dans 100^{vol} de lymphe et de sang les quantités de gaz que voici :

		LYMPHE	SANG
1.	Respiration libre	56,00	45,58
	Asphyxie	50,91	52,86
2.	Respiration libre	61,18	51,33
	Asphyxie	44,00	—
3.	Apnée	46,47	39,36
	Asphyxie	44,21	50,67
4.	Apnée	43,87	37,57
	Asphyxie	—	47,97

(1) L'atmosphère tonométrique dont s'est servie Strassburg dans ces expériences contenait de 1,07 à 2,70 p. 100 d'oxygène, et les tensions finales observées pour ce gaz furent de 1,43 à 3,78 p. 100.

(2) Tschiriew, *Maly's Jahresb.*, t. IV, p. 129, 1874.

(3) Büchner, *Arb. aus d. physiol. Anstalt zu Leipzig*, t. XI, p. 108, 1876.

(4) Gaule, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1878, p. 469.

La lymphe contient donc moins d'acide carbonique dans l'état d'asphyxie que pendant la respiration, résultat qui reste également inexpliqué. Peut-être se forme-t-il dans les tissus, et particulièrement dans les muscles, des acides qui, passant dans la lymphe, s'empareraient d'une partie des bases disponibles, en déplaçant l'acide carbonique; ce gaz, dont la tension se trouverait ainsi augmentée (1) passerait dans le sang, moins atteint grâce à sa masse par ces phénomènes d'acidification.

§ III. Les gaz des sècrétions et excrétions.

1. *Les gaz de l'urine.*

On doit un certain nombre d'analyses de gaz de l'urine à Planer (2), Pflüger (3) et Cl. Bernard (4). Planer a opéré l'extraction des gaz par la méthode de Lothar Meyer (voy. p. 252), tandis que Pflüger s'est servi de la pompe à mercure. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau ci-après (5):

Analyse des gaz de l'urine.

Noms des auteurs	Nos d'ordre des expériences	Volume d'urine en centimètres cubes	Densité	Urée dans 100 parties d'urine	Dans 1.000cc d'urine: Volume total des gaz	Gaz libres	Oxygène	Azote	Acide carbonique: Libre	Combiné	Total	Composition des gaz p. 100: Acide carbonique	Azote	Oxygène
Planer	I	375,0	1015	15,4	75,48	54,7	0,6	8,7	45,4	20,8	66,2	83,0	15,8	1,1
	II	240,0	1011	13,7	71,20	52,4	0,2	8,0	44,1	18,8	62,9	84,2	15,2	0,5
	III	270,0	1021	24.3	160,5	108,0	0,5	7,8	99,6	52,5	152,1	92,3	7,2	0,5
	IV	135,0	1013	14.4	164,3	136.7	0,8	10,9	125,0	27,6	152,6	91,4	8,0	0,6
	V	135,0	1009	6,8	62,2	62,2	0,46	12,84	48,9	0,0	48,9	78,6	20,6	0,7
Pflüger	VI	73,3	—	—	159,5	152,5	0,7	8,8	143,0	7,0	150,0	94,05	5,52	0,43
	VII	65,0	—	—	147,5	146,0	0,8	9,2	136,0	1,5	137,5	93,22	6,23	0,55
Cl. Bernard.	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	78,8	18,6	2,5

(1) Et de fait, Gaule a pu mesurer dans la lymphe asphyxique, à la température du corps, des tensions en acide carbonique très élevées (52 à 60mm de mercure). Gaule, *loc. cit.*, p. 475.

(2) Planer, *Zeitsch. f. d. Ges. d. Aerzte in Wien.*, 1859, n° 30, et Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, Paris, 1880, t. II, p. 19.

(3) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 686, et t. II, p. 156.

(4) Cl. Bernard, cité d'après Gorup-Besanez, *loc. cit.*

(5) L'indication de *gaz libres* désigne les gaz séparables par l'action du vide sans l'intervention d'aucun réactif (en particulier d'aucun acide). Les expressions *acide carbonique libre* et *acide combiné* ont une signification analogue.

L'analyse I se rapporte à une urine rendue 5 heures après le déjeuner; II à l'urine du matin après une abstinence complète de 14 heures; III à une urine rendue 2 heures après le dîner; IV et V, à une urine rendue après l'ingestion de 10gr de crème de tartre et 8gr de tartrate neutre de potassium. Toutes les analyses de Pflüger se rapportaient à l'urine d'un jeune homme très robuste. L'urine VI a été excrétée le matin à 10 heures après un déjeuner consistant en café au lait et précédé la veille d'un souper à régime mixte. Enfin l'analyse VII se rapporte à une urine de la nuit, rendue à la suite d'un repas sans viande. L'urine avait une réaction acide.

La proportion d'acide carbonique est assez variable, comme l'indiquent ces analyses. Presque tout l'acide carbonique se dégage sous l'action d'une pompe puissante et sans l'intervention d'un acide, mais il faut insister longtemps, ce qui indique, d'après Pflüger, que l'acide carbonique est engagé dans une combinaison dissociable, probablement avec le phosphate de soude. Dans l'urine de chien, la proportion d'acide carbonique oscille, d'après Schœffer (1) (six analyses) entre 3,6 p. 100 et 7,7 p. 100. D'après C. A. Ewald (2), la proportion d'acide carbonique s'élève dans la fièvre (de 7,8 — 16,6 p. 100 à 10,3 — 45,1 p. 100).

En ce qui concerne l'oxygène, il est certain que les petites quantités de ce gaz relevées dans le tableau ci-dessus proviennent d'air atmosphérique introduit dans l'appareil. Hoppe-Seyler a montré en effet, à l'aide de la réaction si délicate de l'hémoglobine (voy. p. 49) que l'urine fraîche recueillie directement au sortir de l'uretère est exempte d'oxygène.

Strassburg, *loc. cit.*, a mesuré au tonomètre chez trois chiens la tension de l'urine en acide carbonique. Il a trouvé cette tension égale à 8,44 — 11,33 p. 100 (moyenne : 9,15 p. 100), d'une atmosphère, ce qui donne un chiffre supérieur à celui qui fournit le sang. Mais il faut se rappeler que les échantillons étudiés étaient acides, ce qui complique beaucoup l'interprétation des résultats.

2. *Les gaz du lait.*

Les premières analyses des gaz du lait sont de Hoppe-Seyler (3) qui s'est servi du lait de chèvre et de Setschenow (4) qui s'est adressé au lait de vache.

Voici les résultats obtenus par ce dernier :

(1) Schöffer, *Wien. acad. Sitzungsber.*, t. XLI, p. 589, 1860.

(2) Ewald, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1873, p. 1.

(3) Voy. Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, trad. par Schlagdenhauffen, t. I, p. 603, Paris, 1880.

(4) Strassburg, *Pflüger's Arch.*, t. VI, p. 93, 1872.

I. Analyse des gaz du lait.

NATURE DES GAZ	SETSCHENOW					
	Dans 100^{vol} de lait			Dans 100^{vol} de gaz		
	I	II	III	I	II	III
Acide carbonique	5,65	5,01	5,65	78,25	75,12	22,49
Oxygène	0,16	0,32	1,64	2,22	4,79	77,51
Azote	1,41	1,34		19,53	20,09	

Plus tard Pflüger (1) a repris sur ce point l'étude du lait de vache en faisant arriver directement le liquide sur le mercure de façon à éviter tout contact avec l'air. Le tableau suivant montre que dans les analyses de Pflüger la proportion de l'oxygène et de l'azote est sensiblement moindre :

II. Analyse des gaz du lait.

NATURE DES GAZ	PFLÜGER			
	Dans 100^{vol} de lait		Dans 100^{vol} de gaz	
	I	II	I	II
Acide carbonique	7,60	7,60	90,48	89,52
Oxygène	0,10	0,09	1,19	1,06
Azote	0,70	0,80	8,33	9,42

Dans l'un de ces essais, tout l'acide carbonique put être séparé par la seule action de la pompe ; dans l'autre, l'addition d'acide phosphorique provoqua le dégagement d'un supplément de 0,2 p. 100 de gaz.

3. *Les gaz de la salive.*

La seule analyse que nous possédions est de Pflüger (2). Elle est relative à la salive sous-maxillaire du chien, obtenue par excitation de la corde du tympan.

(1) Pflüger, *loc. cit.*
(2) Pflüger, *loc. cit.*

Analyse des gaz de la salive.

NATURE DES GAZ	Dans 100cc de salive		Dans 100cc de gaz	
	I	II	I	II
Oxygène	0,4	0,6	0,80	0,91
Acide carbonique (par épuisement)	19,3	22,5	38,36	34,04
Acide carbonique (après addition d'acide phosphorique)	29,0	42,2	59,45	63,84
Azote	0,7	0,8	1,39	1,21

Le fait remarquable mis au jour par cette analyse est la forte proportion d'oxygène contenue dans la salive, résultat que Hoppe-Seyler (1) a vérifié à l'aide de son procédé à l'hémoglobine. Cette quantité d'oxygène est évidemment à l'état de simple dissolution dans la salive. Or, en prenant la moyenne des deux analyses, soit donc 0,5 p. 100 d'oxygène, on peut calculer que cette quantité de gaz dissoute dans l'eau à 37°, fait équilibre à une tension en oxygène de plus de 150mm. C'est encore un résultat qui plaide en faveur de l'existence de hautes tensions de l'oxygène dans le plasma sanguin (2).

4. *Les gaz de la bile.*

Voici les résultats obtenus par Pflüger dans l'analyse des gaz de la bile de la vésicule.

Analyse des gaz de la bile. — 100cc de bile contiennent :

NATURE DE LA BILE	OXYGÈNE	AZOTE	ACIDE CARBONIQUE		
			libre	combiné	total
Bile fortement alcaline	0,2	0,5	19,0	54,9	73,9
Bile neutre	0,0	0,8	6,6	0,8	7,4

Le séjour de la bile dans la vésicule a pour effet de modifier profondément le degré d'alcalinité de la bile et par suite la composition de ses gaz. Bogoljubew (3) a trouvé qu'après une diète prolongée la proportion d'acide carbonique combiné contenue dans la bile de la vésicule devient presque nulle, tandis que la bile qui dans le même temps provient directement du foie contient jusqu'à 64 p. 100 d'acide combiné à côté de 7 p. 100 d'acide libre.

(1) Voy. p. 49.
(2) Voy. en outre, p. 264 et 321.
(3) Cité par Zuntz, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 86, Leipzig, 1882.

Dans une expérience sur la bile de chien, Strassburg (1) a trouvé au tonomètre pour l'acide carbonique une tension de 6,69 p. 100, supérieure par conséquent à la tension moyenne de ce gaz dans le sang veineux.

Ajoutons que la faible proportion d'oxygène trouvée dans la bile provient sans doute de l'air qui a pénétré dans l'appareil, car Hoppe-Seyler, à l'aide du procédé déjà rappelé plus haut, a trouvé la bile exempte d'oxygène.

5. *Gaz des exsudats et des transsudats.*

Outre les anciennes recherches de Planer, faites à l'aide de méthodes insuffisantes, nous possédons, sur la composition des gaz contenus dans les exsudats séreux et purulents, etc..., des recherches étendues de C. A. Ewald (2). Ces liquides ne contiennent en général que très peu d'oxygène (souvent entre 0,1 - 0,3 p. 100), et la teneur en acide carbonique, souvent très variable, augmente avec l'ancienneté de l'exsudat, au moins en ce qui concerne le liquide d'œdème et les exsudats séreux. Cette augmentation de l'acide carbonique porte presque exclusivement sur l'acide combiné dont la proportion a varié de 9,1 à 56,3 p. 100, tandis que celle de l'acide dégagé par la seule action de la pompe est restée comprise entre 17,4 et 39,3 p. 100. Au fur et à mesure que la proportion de pus augmente dans les exsudats, la richesse en acide carbonique diminue. Il est probable que les globules du pus contiennent des substances capables de se combiner aux alcalis et qui se partagent avec l'acide carbonique les bases disponibles. D'ailleurs Ewald a constaté que le pus est capable de décomposer le carbonate de soude dans le vide.

Un liquide d'hydrocèle étudié par Strassburg contenait :

Oxygène	0,12	p. 100
Acide carbonique déplacé par le vide	24,69	—
Acide carbonique déplacé par l'acide phosphorique	24,66	—
Acide carbonique total	49,35	—
Azote	1,56	—

Strassburg (3) admet que 0,56 p. 100 d'azote au moins doivent provenir de l'air introduit dans l'appareil, conséquemment que le liquide doit être considéré comme exempt d'oxygène.

Un essai tonométrique fait avec ce liquide a donné pour l'acide carbonique une tension de 6,0 p. 100 d'une atmosphère (ou 45mm,6 de mercure). Dans une série d'exsudats séreux, C.-A. Ewald (4) a trouvé, pour le même gaz, une tension de 7,5 à 11,5 p. 100. Cette tension augmente avec l'intensité de l'inflammation.

Pour l'oxygène, le même auteur conclut qu'au contact des tissus en état d'inflammation avec production de pus, la tension s'élève à 2,6 p. 100, chiffre qui se rapproche de celui de Strassburg, pour la tension de l'oxygène dans le sang veineux.

(1) Strassburg, *Pflüger's Arch.*, t. VI, p. 94, 1872.
(2) C. A. Ewald, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1873, p. 663, et 1876, p. 422.
(3) Strassburg, *Arch. de Pflüger*, t. VI, p. 94, 1872.
(4) C. A. Ewald, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1876, p. 446 et 451.

CHAPITRE IV.

DE L'AIR DANS LA RESPIRATION.

Les échanges gazeux dont les poumons sont le siège s'accomplissent entre la nappe sanguine qui passe incessamment par les capillaires des alvéoles pulmonaires et l'air qui est introduit dans ces alvéoles. La composition de cet air alvéolaire est d'une détermination très difficile, fait qui tient aux conditions particulières de la circulation gazeuse dans les poumons. En effet, tandis que, dans la circulation sanguine, l'arrivée et le départ se font par des voies distinctes, l'artère pulmonaire et les veines pulmonaires, la ventilation gazeuse se fait par une voie unique, la trachée et les bronches. L'air pénètre dans les poumons, puis en est expulsé par un simple mouvement de soufflet, et comme les poumons ne se vident jamais complètement de l'air qu'ils renferment, il suit de là que l'air alvéolaire diffère à la fois de l'air expiré et de l'air inspiré et que sa composition doit être déterminée directement.

Étudions donc successivement : 1° l'air inspiré; 2° l'air expiré; 3° la masse gazeuse des poumons.

§ I. Air inspiré.

Le volume d'air introduit dans les voies respiratoires à chaque inspiration, varie dans des limites assez étendues et sous des influences très nombreuses. Il suffit, du reste, que l'attention soit attirée sur le phénomène, pour que l'ampleur et le rythme des mouvements respiratoires soient aussitôt modifiés. En tenant compte de ces incertitudes, on peut déduire des très nombreuses observations de Vierordt (1) que le volume moyen d'une inspiration est de 500^{cc}, avec 11,9

(1) Vierordt, *Wagner's Handwörterb. d. Physiol.*, t. II, p. 836.

inspirations par minute, ce qui fait en 1 heure environ 360lit, et en 24 heures, environ 9.000lit d'air inspiré. Regnard (1), qui s'est servi d'un procédé graphique très élégant, est arrivé à des chiffres notablement plus élevés. Il évalue à 550 à 600lit le volume d'air qu'expire par heure un homme adulte, d'une taille de 1m,60 et d'un poids de 60kg. Ces différences tiennent en grande partie au rythme respiratoire, si variable suivant les individus et les circonstances. Ainsi Hutschinson donne comme moyenne de ses observations sur 1.898 personnes, le chiffre de 20 inspirations par minute, tandis que Speck arrive à une moyenne de 6,3 (avec un volume de 1.195cc par inspiration).

L'âge, les repas, les mouvements du corps, la température, etc..., exercent une influence considérable sur la fréquence des mouvements respiratoires, questions pour lesquelles nous renverrons aux ouvrages spéciaux de physiologie. On étudiera d'ailleurs plus loin l'influence de quelques-uns de ces facteurs sur la grandeur des échanges respiratoires.

La composition de l'air inspiré est la suivante :

	En volume.	En poids.
	—	—
Oxygène	20,9	23
Azote	79,1	77

Il contient en outre 2 à 3 dix-millièmes d'acide carbonique et des quantités variables de vapeur d'eau. Pour une pression barométrique de 760mm de mercure, les pressions partielles de ces différents gaz, sont :

Pour l'oxygène	158mm
Pour l'azote	601
Pour l'acide carbonique	0,002

§ II. Air expiré.

L'étude de la composition de l'air expiré, pratiquée d'abord par Lavoisier et Séguin, ainsi qu'on l'a exposé plus haut, a été reprise plus tard par H. Dawy et surtout par Prout (2) qui a fixé le premier l'influence exercée sur la proportion d'acide carbonique exhalé, par divers facteurs tels que les heures de la journée, les repas, l'exercice musculaire. Cette étude a été reprise plus près de nous par Vierordt (3) qui s'est servi d'une méthode à peu près semblable à celle de Prout. Vierordt inspirait par le nez et chassait l'air expiré, au moyen d'une embouchure introduite dans la bouche, sous une cloche piriforme remplie d'eau salée. Lorsque cet « expirateur » était rempli d'air, on faisait passer une partie du gaz dans un long tube, « l'anthracomètre », continué à son extrémité supérieure par une boule assez volumineuse et dont l'autre extrémité munie d'un robinet, pouvait être vissé sur un flacon rempli d'une lessive alcaline. Le volume total de l'anthracomètre était de 2.670cc. Après absorption de l'acide carbonique,

(1) Regnard, *Recherches exp. sur les variations path. des combustions respiratoires*, Paris, 1879.

(2) Prout, *Ann. of. phil.*, 1813.

(3) Vierordt, *Physiol. des Athmens*, Heidelberg, 1845.

l'anthracomètre, séparé du flacon de potasse, était porté sur la cuve à eau et on procédait à la lecture du volume de gaz restant.

D'autres méthodes plus précises ont été employées encore et notamment celles de Valentin et Brunner, de Voit, de Ludwig, de Kowelesky, et surtout de Speck, et pour la description desquels nous renverrons le lecteur aux ouvrages classiques de physiologie (1).

L'air expiré diffère de l'air inspiré par les caractères suivants : 1° il contient moins d'oxygène et plus d'acide carbonique; 2° il contient un peu plus d'azote ; il est saturé de vapeur d'eau.

La composition de l'air expiré varie un peu suivant la profondeur des inspirations. Ainsi, après des inspirations normales et des expirations d'un volume moyen de 574[cc], Vierordt a trouvé une moyenne de 4,63 p. 100 d'acide carbonique ; pour des inspirations très profondes, ce chiffre montait à 5,18 p. 100. Voici les chiffres extrêmes trouvés par Speck (2).

	Oxygène.	Acide carbonique.	Azote.
	—	—	—
Maximun	17,21 vol. p. 100	5,43 vol. p. 100	81,28 vol. p. 100
Minimun	15,01 —	3,33 —	78,52 —
Moyenne	16,15 —	»	»

Mais l'ensemble de ces recherches montre que la composition de l'air expiré ne varie pas notablement aussi longtemps que le sujet respire normalement. Si au contraire il retient sa respiration, on voit la proportion d'acide carbonique s'élever rapidement.

Ainsi Becher (3) a vu la proportion d'acide carbonique qui, pour l'air expiré immédiatement était de 3,6 p. 100, s'élever à :

5,6	p. 100	après	20	secondes.
6,3	—	—	40	—
7,2	—	—	60	—
7,3	—	—	80	—
7,5	—	—	100	—

de retard dans l'expiration. — Des variations analogues s'observent lorsqu'on modifie volontairement le nombre et la profondeur des inspirations.

Tout en ne perdant pas de vue l'influence de ces facteurs, on peut admettre pour l'air expiré par l'homme la composition moyenne que voici (en volume) (4) :

	Air expiré.	Air inspiré.
	—	—
Oxygène.	15,4 vol. p. 100	20,9 vol. p. 100
Azote	79,3 —	79,1 —
Acide carbonique . .	4,3 —	»
	99,0	100,0

(1) Pour les conditions que doivent réaliser les appareils employés dans ces recherches, voy. Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 511.

(2) Speck, *Schriften d. Ges. z. Förderung d. ges. Naturwiss. zu Marburg*, t. X, p. 3, 1871.

(3) Becher, *Zeitsch. f. rat. Med.*, nouvelle suite, t. VI, p. 249.

(4) Beaunis, *Éléments de Physiol.*, 2e édit., t. II, p. 759, Paris, 1881.

Notons encore la composition de l'air expiré chez le chien, d'après Bohr (1). Les animaux avaient subi la trachéotomie. Les chiffres relatifs à l'oxygène dérivent de 11 expériences; ceux qui sont relatifs à l'acide carbonique, de 13 expériences :

	AIR EXPIRÉ	
	Oxygène.	Acide carbonique.
Maximum	19,18 vol. p. 100	3,04 vol. p. 100
Minimum	16,65 —	0,68 —
Moyenne	18,08 —	1,67 —

Le volume de l'air expiré est à peu près égal à celui de l'air inspiré; mais c'est uniquement à cause de la dilatation de l'air inspiré et à la présence de la vapeur d'eau. Comparés à l'état sec et à la même température, les volumes de l'air expiré et de l'air inspiré sont entre eux comme 99 : 100. Cela tient à ce fait déjà signalé par Lavoisier, qu'il disparaît plus d'oxygène qu'il n'en revient sous la forme d'acide carbonique (20,9 — 15,4 = 5,5 d'oxygène, contre 4,3 d'acide carbonique).

L'air expiré paraît contenir encore de petites quantités d'hydrogène et de carbure d'hydrogène. Du moins trouve-t-on toujours de petites quantités de ces gaz dans l'air d'un milieu confiné dans lequel des hommes ou des animaux ont respiré pendant longtemps. Mais il est difficile de dire qu'elle est la proportion de ce gaz qui provient directement de l'intestin. On a signalé plus haut la présence de gaz combustibles dans le sang. Rappelons toutefois que Valentin et Brunner (2), ont pu faire passer 13[1] d'air expiré (débarrassé d'acide carbonique et d'eau) sur de l'oxyde de cuivre chauffé, sans observer aucune formation d'eau ou d'acide carbonique (3).

On a trouvé aussi des traces d'ammoniaque dans l'air expiré.

Enfin Brown-Séquard et d'Arsonval ont signalé la présence dans l'air expiré, de substances toxiques dont l'élimination expliquerait les effets nuisibles du confinement et l'agglomération. Dastre et Loye, et après eux Hoffmann, Wellendorf, Giliberti, K. B. Lehmann, etc..., n'ont pu confirmer ces résultats (4).

§ III. MASSE GAZEUSE DES POUMONS.

La composition de l'air contenu dans les poumons n'est pas la même dans les différentes parties de l'arbre aérien. Vierordt a montré que si l'on fractionne en deux portions l'air expiré, la première portion, qui provient surtout des grosses bronches et des voies supérieures, est moins riche en acide carbonique que la seconde, qui vient des parties plus profondes. L'air des vésicules pulmonaires

(1) Chr. Bohr, *Bulletin de l'Acad. roy. danoise*, séance du 2 novembre 1888.

(2) Cité d'après Zuntz, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 113. — Le lecteur trouvera là des indications bibliographiques nombreuses.

(3) Plus récemment, Take a trouvé de l'hydrogène et du formène dans l'air expiré par le lapin trachéotomisé, et L. de Saint-Martin, partant de ce fait, a pu extraire du sang de bœuf de 0cc,41 à 0cc,64 d'hydrogène avec 0,69 à 0,68 de méthane pour 1.000cc de sang. (Take, *Deutsche chem. Ges.*, t. XVII, p. 5827. — L. de Saint-Martin, *Comptes rendus*, t. CXIX, p. 83.)

(4) Voy. pour la bibliographie de cette question, Dastre, *Société de Biolog.*, 1888, p. 43 et p. 91. — *The journal of Physiol.*, 1890, p. 509. — *Hygienische Rundschau*, 1893, p. 104.

est donc plus chargé d'acide carbonique que l'air inspiré, et la détermination exacte de la composition de cet air alvéolaire est une donnée capitale dans l'étude de la respiration.

Examinons d'abord de plus près quelle est l'intensité de la ventilation pulmonaire. Le volume total de l'air que peuvent contenir les poumons d'un adulte, dans le cas d'une inspiration aussi profonde que possible, est en moyenne de 4.970^cc^. Cette masse d'air peut se décomposer ainsi qu'il suit :

1° *Air résidual ou résidu respiratoire.* — C'est la quantité d'air qui reste dans les poumons après une expiration aussi forte que possible. Elle est de 1.200^cc^ en moyenne.

2° *Réserve respiratoire.* — C'est l'air qui reste dans les poumons en sus du résidu respiratoire, après une expiration ordinaire. Cette réserve, qui pourrait donc être expulsée par une expiration forcée, s'élève en moyenne à 1.600^cc^.

3° *Quantité normale d'air inspiré ou expiré.* — On a vu qu'elle est en moyenne de 500^cc^.

4° *Air complémentaire.* — C'est l'excédent d'air inspiré dans une inspiration forcée, en sus de la quantité normale. Elle est de 1.670^cc^ en moyenne.

Le résidu respiratoire et la réserve respiratoire constituent ensemble ce que Gréhant appelle la *capacité pulmonaire* (1). Celle-ci est d'environ 2.800^cc^. C'est sur ce volume d'air que se répartit la quantité d'air pur que chaque inspiration laisse dans les poumons. Cette quantité a été déterminée par Gréhant, par un procédé des plus ingénieux qui a consisté à remplacer l'air inspiré par de l'hydrogène. Avec une capacité pulmonaire de 2.930^cc^, il retrouva, après une inspiration normale de 500^cc^ environ, 170^cc^ d'hydrogène dans l'air expiré. Il en était donc resté 330^cc^ dans les poumons. Le coefficient de ventilation était donc de :

$$\frac{330}{2.930} = 0{,}113.$$

La petitesse de ce coefficient montre que pour une respiration tranquille, la composition de l'air alvéolaire ne doit varier que très peu avec les phases de la respiration. Mais la grandeur du volume de *l'air complémentaire* et de celui de la réserve respiratoire, font voir aussi combien dans les inspirations profondes suivies d'expirations forcées, la ventilation pulmonaire doit se trouver modifiée, et combien, par conséquent, la composition de l'air alvéolaire peut varier avec le rythme et l'ampleur des mouvements respiratoires. (Voy. p. 301.)

Cette composition est fort difficile à déterminer. Les premières recherches faites sur ce point par Vierordt (2), P. Bert (3), Becher (4), ont donné pour l'acide carbonique des chiffres manifestement trop élevés, parce que les méthodes employées modifiaient considérablement les conditions des échanges gazeux entre l'air alvéolaire et le sang. Ainsi Paul Bert pratique la trachéotomie complète chez une

(1) Hutschinson appelle *capacité vitale* l'ensemble des trois dernières portions, c'est-à-dire la quantité maxima d'air que l'on peut expirer après une inspiration aussi profonde que possible. Pour les variations de la capacité vitale avec l'âge, la taille, etc., voy. les traités de physiologie et notamment Beaunis, *Éléments de physiologie*, 2e édit., t. II, p. 764, Paris, 1881.

(2) Vierordt, *loc. cit.*, p. 130.

(3) P. Bert, *Physiol comp. de la respiration*, p. 160, Paris, 1870.

(4) Becher, *Zeitsch. f. rat. Med.*, nouvelle suite, t. VI, p. 249.

chienne, puis à la fin d'une expiration (qu'un aide rend aussi complète que possible en pressant avec ses mains de chaque côté du thorax), il met brusquement le bout central de la trachée en communication, pendant un instant, avec un flacon de plusieurs litres dans lequel on a fait le vide. L'air des alvéoles se précipite dans ce flacon et peut ainsi être analysé. Mais il est clair qu'une aspiration aussi violente devait précisément augmenter la proportion d'acide carbonique. Paul Bert trouve en effet :

Oxygène	12,9 p. 100
Acide carbonique	7 —

Les premiers résultats précis ont été obtenus par les élèves de Pflüger au moyen d'un procédé fort ingénieux, consistant à pratiquer chez un animal le cathéterisme d'un lobule pulmonaire, sans que la circulation et la ventilation dans le reste de l'organe ne soient gênées. L'instrument employé, le *cathéter pulmonaire*, se compose d'une sonde droite ordinaire, souple et très mince, enveloppé d'un tuyau en caoutchouc qui est disposé, par rapport à la sonde, à peu près comme l'enveloppe à eau d'un réfrigérant de Liebig l'est par rapport au tube qu'il entoure. Il existe donc tout autour de la sonde un espace annulaire, entièrement clos, sans communication avec le canal de la sonde, et dans lequel on peut injecter de l'air à l'aide d'une petite poire en caoutchouc adaptée au voisinage de l'une des extrémités. A l'autre extrémité, qui est l'extrémité bronchique, la sonde ne dépasse que fort peu l'enveloppe en caoutchouc, et celle-ci peut à ce niveau être dilaté en ampoule par insufflation d'air.

La manipulation de l'instrument est fort simple. On pousse la sonde par la trachée jusqu'à une division bronchique, et on gonfle, à l'aide de la poire, l'extrémité de l'enveloppe en caoutchouc, qui par son ampoule obture exactement le canal de la bronche. On isole ainsi un territoire pulmonaire sans gêner la ventilation du reste du poumon, grâce au faible calibre du cathéter. L'extrémité extérieure de la sonde est mise en communication avec un tube rempli de mercure, et lorsque l'on suppose que l'air du lobule isolé s'est mis en parfait équilibre de tension avec les gaz du sang, on provoque la chute du mercure et par suite l'aspiration de l'air du lobule.

Les premiers essais de Wolfberg (1) ont donné en moyenne pour l'air du lobule cathéterisé, une teneur en acide carbonique de 3,2 p. 100. Plus tard, en étudiant simultanément la tension de l'acide carbonique dans l'alvéole pulmonaire et dans le sang veineux du cœur droit, il a obtenu des chiffres d'une concordance remarquable, que des expériences analogues de Nussbaum (2) vinrent confirmer peu après. Voici les chiffres moyens obtenus par ces deux expérimentateurs :

	TENSION DE L'ACIDE CARBONIQUE	
	dans l'air alvéolaire.	dans le sang veineux du cœur droit.
Wolfberg	3,56 vol. p. 100	3,43 vol. p. 100
Nussbaum.*	3,84 —	3,81 —

Ces chiffres démontrent qu'en quelques minutes l'équilibre de tension s'est

(1) Wolfberg, *Pflüger's Arch.*, t. V, p. 465, 1871, et t. VI, p. 23, 1872.
(2) Nussbaum, *ibid.*, t. VII, p. 296, 1873.

établi en ce qui concerne l'acide carbonique entre le sang veineux et l'air des alvéoles. On peut donc dire qu'à ce moment l'air alvéolaire contient environ 3,7 p. 100 d'acide carbonique, ce qui équivaut à une tension de 28mm,1 de mercure. Il est regrettable qu'on ne possède pas de déterminations simultanées de ce genre portant sur l'air d'un lobule isolé et sur l'air expiré par le reste du poumon. Quoiqu'il en soit, il est certain que ce chiffre de 3,7 p. 100 est trop fort car l'air du lobule isolé a eu, dans ces expériences, le temps de se mettre en équilibre de tension complet avec le sang veineux. Par suite, le chiffre de 3,7 p. 100 mesure la tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire, non pas au moment où cet air vient d'être renouvelé par l'inspiration, mais au moment où *il a terminé complètement ses échanges d'acide carbonique avec le sang veineux et où il est prêt pour l'expiration.*

Pour l'oxygène, on ne possède malheureusement que des valeurs approchées. Dans leurs expériences, si bien conduites d'ailleurs, Wolfberg et Nussbaum se sont occupés surtout de l'acide carbonique, et seulement accessoirement de l'oxygène. Des résultats de Nussbaum, on peut tirer, pour l'oxygène, la valeur de 3 p. 100 environ (ou 22mm,8 de mercure) et de ceux de Wolfberg, celle de 3,6 p. 100 (ou 27mm,4). Mais ces chiffres sont évidemment trop faibles.

Dans des expériences sur la respiration pulmonaire, dont il sera question plus loin, Chr. Bohr (1) a déterminé, chez des chiens trachéotomisés, et, par un procédé détourné, la composition de l'air au niveau de la bifurcation de la trachée avant que cet air se mélange avec celui de la trachée et de la canule. Cet air est, il est vrai, plus riche en oxygène et plus pauvre en acide carbonique que celui qui remplit les alvéoles, mais par sa composition il s'éloigne moins de l'air alvéolaire que de l'air expiré. Par là, il constitue une donnée précieuse dans des expériences où l'analyse de l'air alvéolaire au moyen du cathéter pulmonaire est impossible. Or, la composition de l'air au niveau de la bifurcation de la trachée peut être calculée avec une approximation assez grande si l'on connait : 1° la composition de l'air inspiré et celle de l'air expiré ; 2° le volume de l'inspiration (qu'on peut mesurer à l'aide d'un compteur); 3° le volume de la canule jusqu'aux soupapes et celui de la trachée jusqu'à la bifurcation (qu'on obtient par une mesure directe après la mort de l'animal). D'après Bohr, cette méthode donne des résultats suffisamment précis, car en puisant directement de l'air à la bifurcation, au moment de l'expiration au moyen d'une sonde très mince, il a dosé dans cet air 2,74 p. 100 d'acide carbonique, tandis que la richesse calculée d'après la méthode ci-dessus se trouvait être de 2,69 p. 100.

Voici quelques-uns des résultats obtenus par Bohr sur 11 chiens; les chiffres, relatifs à l'oxygène, dérivent de 9 déterminations, et ceux qui se rapportent à l'acide carbonique de 13 déterminations :

Air au niveau de la bifurcation de la trachée.

	Oxygène.	Acide carbonique.
Maximum	18,52	4,05
Minimum	13,52	0,83
Moyenne	16,36	2,57

(1) Chr. Bohr, *Bulletin de l'Acad. roy. danoise*, 1889.

ce qui correspond aux tensions moyennes suivantes :

Pour l'oxygène.	124,3
Pour l'acide carbonique.	19,5

Il n'y a pas de désaccord choquant entre ces résultats et ceux de Wolfberg et de Nussbaum en ce qui concerne l'acide carbonique, et l'écart que l'on constate se produit dans le sens et avec l'amplitude qui sont conformes aux prévisions théoriques. Au surplus, on ne peut sur ce point qu'indiquer des limites ou des chiffres moyens. Les variations très rapides que présente la composition de l'air expiré, selon le rythme et l'ampleur des mouvements respiratoires, font prévoir nécessairement d'un expérimentateur à l'autre des différences considérables. Dans les expériences de Bohr, le nombre des inspirations par minute a varié chez les 11 animaux observés de 17 (avec un volume de 457^{cc} par inspiration) à 150 (avec un volume de 61^{cc} par inspiration). Il n'est pas surprenant dès lors que des écarts notables puissent être observés d'un expérimentateur à l'air.

Nous donnons ci-après, à titre de renseignement, le tableau dressé par Beaunis (1) pour la composition de l'air alvéolaire, en faisant remarquer que pour l'inspiration et l'expiration calme, la proportion de l'acide carbonique nous paraît trop élevée, si l'on doit considérer ces chiffres comme des moyennes.

	OXYGÈNE		ACIDE CARBONIQUE	
	Proportion p. 100	Pression partielle	Proportion p. 100	Pression partielle
Inspiration calme	17	129^{mm}	4	30^{mm}
Inspiration profonde.	20	140	1	7
Expiration calme	16	121	5	38
Expiration profonde.	13	110	8	67

(1) Beaunis, *Éléments de physiol.*, t. II, p. 768, 2e édit., Paris, 1881.

CHAPITRE V.

LES ÉCHANGES GAZEUX RESPIRATOIRES DANS LES POUMONS.

GÉNÉRALITÉS.

Les échanges gazeux respiratoires, dont les poumons sont le siège, consistent essentiellement en une absorption d'oxygène et une élimination d'acide carbonique. C'est ce que démontre immédiatement un examen comparatif des gaz du sang artériel avec ceux du sang veineux, ou de l'air inspiré avec l'air expiré. En ce qui concerne leur grandeur et leurs variations, ces échanges sont aujourd'hui bien connus, mais leur mécanisme n'est encore qu'incomplètement établi.

Rappelons d'abord d'après quelles lois s'opèrent les échanges gazeux entre l'eau et une atmosphère gazeuse, lorsqu'il n'y a intervention d'aucune affinité chimique. Lorsqu'un gaz ou un mélange de plusieurs gaz est en contact avec un liquide, les échanges gazeux dépendent uniquement, toutes choses égales d'ailleurs, des tensions respectives de chacun des gaz dans l'atmosphère et dans le liquide, chaque gaz se comportant comme s'il était seul et n'exerçait aucune influence sur l'absorption ou le dégagement des autres.

Soit une atmosphère contenant de l'oxygène et mise en contact avec l'eau. L'oxygène se dissoudra dans ce liquide jusqu'à ce que la tension de ce gaz dans l'eau soit devenue égale à celle qu'il possède dans l'atmosphère. Si l'atmosphère en question a un volume très grand par rapport à celui de l'eau, celle-ci se saturera de gaz sans que la composition de l'atmosphère soit sensiblement modifiée, donc aussi sans que la tension de l'oxygène dans cette atmosphère soit changée. Prenons 100^{cc} d'eau à 37°, en contact avec l'air libre ou avec une masse d'air considérable, la pression barométrique étant de 760^{mm} (donc la pression partielle

de l'oxygène étant de 158^{mm}). L'oxygène se dissoudra dans cette eau jusqu'à ce que celle-ci en contienne :

$$\frac{100 \times 0{,}02419 \times 158}{760} = 0{,}50^{cc}\ (1).$$

A ce moment, la tension de l'oxygène dans l'eau fait équilibre à la tension de ce gaz dans l'atmosphère, c'est-à-dire qu'elle est de part et d'autre de 158^{mm} de mercure.

Si, au contraire, le liquide est en contact avec une atmosphère limitée de gaz, au fur et à mesure que l'oxygène se dissoudra dans l'eau, la tension de ce gaz ira en diminuant dans l'air et en augmentant dans le liquide jusqu'au moment où l'égalité de tension sera atteinte.

Il en va de même pour le dégagement des gaz dissous. Une solution d'acide carbonique, mise en contact avec une atmosphère dépourvue de ce gaz, perd son gaz carbonique. Si l'atmosphère a une masse très grande par rapport à celle du liquide, elle agira comme le ferait le vide, et la dissolution finira par perdre tout son gaz. Si, au contraire, l'atmosphère est limitée, elle s'enrichira peu à peu en gaz carbonique aux dépens de la dissolution, et le dégagement s'arrêtera au moment où la tension sans cesse grandissante du gaz dans l'atmosphère sera devenue égale à la tension sans cesse décroissante de ce même gaz dans l'eau.

On a vu que dans le sang les choses se compliquent, par ce fait que les gaz de ce liquide, ou plus exactement l'oxygène et l'acide carbonique, sont en partie physiquement dissous, en partie chimiquement combinés. Voyons comment on peut concevoir, étant données ces conditions, les échanges respiratoires relatifs à ces deux gaz.

§ 1. Absorption de l'oxygène.

Le volume moyen d'une inspiration étant chez l'adulte de 500^{cc}, chaque inspiration introduit dans le poumon environ 100^{cc} d'oxygène, qui, par diffusion, pénètrent peu à peu dans les petites bronches et les vésicules. Sur ces 100^{cc}, environ 66^{cc} restent dans les poumons, et nous absorbons ainsi dans les 24 heures 516.500^{cc} d'oxygène (à 0° et à 760^{mm} de pression), pesant 744^{gr}.

Deux théories sont en présence pour expliquer l'absorption de l'oxygène. L'une, adoptée par la grande majorité des physiologistes, est une explication purement physique, fondée sur les lois de la diffusion des gaz et celles de la dissociation de l'oxyhémoglobine. Dans l'autre, on attribue au contraire au poumon un rôle actif dans l'absorption de l'oxygène.

Avec la théorie purement physique, voici comment on peut concevoir les faits :

Supposons un sang veineux à 14 p. 100 de matière colorante et contenant environ les 2/5 de son pigment (soit 5,6 p. 100) à l'état d'hémoglobine et les 3/5 (soit 8,4 p. 100) à l'état d'oxyhémoglobine. C'est là, en chiffres ronds, le résultat

(1) Voy. p. 257

moyen qu'ont fourni les analyses de sang veineux chez le chien, effectuées par J. Otto (1). Les formules de Hüfner (2) permettent de calculer qu'un tel partage de la matière colorante entre l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine ne peut exister que si, dans le milieu entourant les globules, c'est-à-dire dans le plasma, il existe une tension en oxygène égale à :

$$p_o = \frac{14 - 5,6}{5, \times 0,415} = 3^{mm},6.$$

Pour une telle tension — il est intéressant de le noter en passant — la quantité d'oxygène dissoute dans 100^{cc} de plasma, à 37°, est égale à :

$$\frac{0,02419 \times 100 \times 3,6}{760} = 0^{cc},011,$$

et la quantité d'oxygène chimiquement combiné (3) est de :

$$8,4 \times 1,58 = 13^{cc},27.$$

Supposons maintenant ce système en contact avec l'air alvéolaire, dans lequel l'oxygène a une tension de 130^{mm} environ (ce qui correspond à 17,1 p. 100 d'oxygène). L'oxygène va se dissoudre dans le plasma et sa tension dans ce liquide ira en croissant. Mais grâce à cette tension croissante, une partie de l'hémoglobine s'emparant de l'oxygène du plasma se transformera en oxyhémoglobine, et de nouvelles quantités d'oxygène pourront se dissoudre dans le liquide intercellulaire, jusqu'à ce que l'équilibre de tension soit atteint. Supposons que cet équilibre se produise pour une tension de 112^{mm} (4), c'est-à-dire que dans l'air alvéolaire et dans le sang artérialisé, l'oxygène ait pris finalement une tension de 112^{mm}. A cette valeur correspond le partage que voici, d'après les formules de Hüfner :

	Pour 14^{gr} de mat. colorante.	En centièmes.
Hémoglobine	0,29	2,1
Oxyhémoglobine	13,71	97,9
	14,00	100,0

A ces $13^{gr},71$ d'oxyhémoglobine correspond un volume d'oxygène chimiquement combiné égal à :

$$13,71 \times 1,58 = 21^{cc},66,$$

tandis que le plasma contient, à l'état de dissolution physique pour 100^{cc} :

$$\frac{0,02419 \times 100 \times 112}{760} = 0^{cc},35.$$

(1) Voy. p. 276.

(2) Voy. p. 261, 271, etc.

(3) En admettant que 1^{gr} d'hémoglobine fixe, en se transformant en oxyhémoglobine, $1^{cc},58$ d'oxygène (mesuré à 0° et 760^{mm}).

(4) C'est la tension mesurée par Frédéricq, dans une de ses expériences sur le sang artérie (voy. p. 274).

Le gain d'oxygène dissous aura donc été pour 100^{cc} de plasma :

$$0^{cc},35 - 0^{cc},01 = 0^{cc},34$$

et celui de l'oxygène chimiquement combiné, pour 100^{cc} de sang, de :

$$21^{cc},66 - 13,27 = 7^{cc},39 \text{ (1)}.$$

La plupart des physiologistes admettent que telle est bien la forme générale du phénomène, c'est-à-dire qu'ils sont d'accord pour expliquer l'absorption de l'oxygène dans le poumon — comme aussi l'élimination de l'acide carbonique dont il va être question plus loin — à l'aide de la théorie purement physique qu'on vient d'exposer dans l'exemple choisi ci-dessus et qui se résume dans la proposition suivante : Dans les échanges respiratoires, l'oxygène marche dans un sens qui est déterminé uniquement par les différences des tensions de ce gaz dans l'air et dans le sang.

Les divergences ne portent que sur la valeur de ces tensions dans l'air et dans le sang veineux au début du phénomène, dans l'air et le sang artériel au moment où l'oxygénation est achevée. La critique des valeurs attribuées par ces divers auteurs à ces tensions a été faite précédemment. On ne reviendra pas ici sur cette question (2).

Il convient d'ajouter encore que ceux qui admettent la théorie purement physique qui a été exposée plus haut, ne nient pas pour cela que la membrane organisée, à travers laquelle les échanges gazeux s'opèrent dans le poumon, ne puissent influer sur ces échanges. De même qu'il faut admettre que l'oxygène n'arrive jusqu'aux globules qu'après s'être dissous dans le plasma, de même entre le plasma et l'air alvéolaire s'interpose le protoplasma de cette membrane organisée qui doit évidemment intervenir dans le phénomène. Mais de quelle façon ? La plupart des physiologistes pensent que le tissu pulmonaire ne joue qu'un rôle secondaire, que sa présence influe par exemple sur la rapidité des échanges gazeux, mais non point sur leur direction, laquelle est toujours réglée par les différences de tension.

De divers côtés, au contraire, et comme périodiquement, se fait jour la doctrine contraire qui attribue au poumon un rôle actif dans les échanges gazeux. C'est ainsi, en ce qui concerne l'élimination de l'acide carbonique, que Robin et Verdeil, en France, et l'école de Ludwig, en Allemagne, ont d'abord attribué au poumon un rôle sécrétoire. Pour ce qui regarde l'absorption de l'oxygène, ce n'est que récemment que la théorie de l'intervention active du poumon dans ce phénomène a été défendue de Chr. Bohr (3). Voici les faits sur lesquels s'appuie cet auteur :

(1) On cite ici ces chiffres non point comme l'expression exacte de la réalité, mais uniquement pour donner une idée précise de l'ordre de grandeurs dont il s'agit.

(2) En se reportant à cette critique (p. 268 et suiv.), le lecteur pourra constater que les résultats obtenus jusqu'à présent permettent d'affirmer que la tension de l'oxygène est plus forte dans l'air alvéolaire que dans le sang veineux, mais qu'il est vain de vouloir mettre en regard les uns des autres des chiffres précis.

(3) Chr. Bohr, *Bull. de l'Acad. roy. danoise des sciences et des lettres pour l'année* 1889, — Une partie des résultats de Bohr a été publiée dans : *Centralbl. f. Physiol.*, t. I, 1887,

Dans une série d'expériences portant sur le chien, Chr. Bohr a étudié simultanément la tension de l'oxygène (et de l'acide carbonique) dans le sang artériel et la composition de l'air au niveau de la bifurcation de la trachée (1), au moment de l'expiration. Voici quel était dans ses points principaux le dispositif adopté. Après avoir pratiqué à l'animal une injection d'extrait de sangsue ou de peptone afin de supprimer la coagulation, on faisait arriver le sang venant de l'extrémité centrale de la carotide ou de l'artère fémorale dans un appareil spécial, l'*hémato-aéromètre*, dans lequel ce liquide entrait en échange de diffusion avec une atmosphère de composition connue et qui fonctionnait en définitive comme un aérotonomètre de Pflüger (voy. p. 268). Au sortir de cet appareil, le sang rentrait dans l'animal, soit par l'extrémité périphérique de la carotide, soit par l'extrémité centrale de la veine fémorale.

En comparant la tension de l'oxygène dans le sang à celle du même gaz dans l'air au niveau de la bifurcation de la trachée — air dans lequel la tension de l'oxygène est certainement plus forte que dans l'air alvéolaire, — Bohr a constaté que dans un certain nombre de cas « les poumons ont porté la tension de l'oxygène dans le sang artériel à un degré plus élevé qu'elle ne l'est dans l'air des vésicules pulmonaires, qui est la source d'où provient l'oxygène, et par conséquent que les poumons ont joué un rôle actif ». Voici la grandeur des différences observées par Bohr. Les chiffres gras dans la troisième colonne représentent les différences positives, différences qui plaident en faveur du rôle actif des poumons.

Tension de l'oxygène en millimètres de mercure.

DANS L'AIR DE LA BIFURCATION	DANS LE SANG ARTÉRIEL	DIFFÉRENCES
127,4	143,9	**+ 16,5**
132,1	142,1	**+ 10**
131,4	105,4	— 26
95,4	101,2	**+ 58**
114,1	115,9	**+ 1.8**
116,8	117,9	**+ 1,1**
103,0	141,0	**+ 38**
109,8	120,7	**+ 11.9**
112,2	121,7	**+ 9.5**

La conclusion à tirer de ces résultats, serait de la plus haute importance au point de vue de la physiologie de la respiration. Mais il est visible que la question a besoin d'être reprise. L. Frédéricq (2) a montré que, dans les expériences de Bohr, la durée du séjour du sang dans l'hémato-aéromètre est trop courte pour qu'on puisse admettre avec sécurité que l'équilibre de tension est atteint, que,

n° 14, et t. II, 1888, n° 17. La description complète (avec figures) des appareils très ingénieux employés par Bohr se trouve dans le bulletin de l'Académie danoise.

(1) Voy. p. 305.

(2) Voy. 274 et 275.

d'ailleurs, Bohr n'a pas soumis ses résultats à ce contrôle, constant dans les expériences de Pflüger et de ses élèves, et qui consiste à employer deux espaces tonométriques, l'un contenant un mélange à tension d'oxygène supérieure, et l'autre un mélange à tension d'oxygène inférieure à celle que l'on veut déterminer dans le sang. Le résultat cherché est ainsi compris avec certitude entre deux valeurs connues (voy. p. 268 et suiv.).

Les expériences si importantes de Chr. Bohr doivent donc être reprises, et la question qu'elles ont soulevée reste pour l'instant en suspens.

§ II. Élimination de l'acide carbonique.

Une expiration de 500^{cc} élimine au dehors environ 21^{cc},5 d'acide carbonique, ce qui donne pour 24 heures 455.500^{cc} ou 900^{gr} d'acide carbonique.

On peut donner, comme on l'a fait pour l'oxygène, une explication purement physique de ce phénomène, bien qu'ici, pour des raisons exposées plus haut (voy. p. 276 et suiv.), il soit difficile de se rendre compte du phénomène d'une manière aussi nette que pour l'oxygène, à cause de la complexité des facteurs qui interviennent dans la fixation ou le déplacement de l'acide carbonique du sang.

Les physiologistes expliquent en général la marche de l'acide carbonique du sang veineux vers l'air des vésicules en opposant la tension de ce gaz dans le sang veineux à celle qu'il possède dans l'air alvéolaire. Ainsi Landois (1) donne les valeurs suivantes :

	Tension dans l'air alvéolaire.	Tension dans le sang veineux.
Acide carbonique	3,56 p. 100 ou 27^{mm}	5,4 p. 100 ou 41^{mm}

D'où il suit que le passage de l'acide carbonique du sang dans l'air des alvéoles doit être surtout le résultat de « l'établissement de l'équilibre de tension ».

Mais il importe de bien se rendre compte de l'origine des chiffres que l'on oppose ainsi les uns aux autres. Le chiffre de 3,56 p. 100 a été obtenu par Wolfberg sur des chiens ayant subi la trachéotomie, et chez lesquels la tension du gaz carbonique dans le sang veineux, mesurée en même temps, se trouvait être de 3,43 p. 100 (voy. p. 286). Celui de 5,4 p. 100 est de Strassburg; il a été obtenu sur des animaux respirant normalement, le plus souvent en pleine digestion, et chez lesquels la ventilation pulmonaire se faisait beaucoup moins bien. On conviendra qu'il est difficile d'opposer l'un à l'autre des résultats *choisis* de la sorte.

En réalité la théorie purement physique de l'élimination de l'acide carbonique dans le poumon trouve son appui le plus solide, et l'on peut dire son unique appui, dans les expériences de Wolfberg et de Nussbaum. Le résultat important obtenu par ces physiologistes est cette concordance remarquable de la tension du gaz carbonique dans le sang veineux avec la tension du même gaz dans l'air alvéolaire, isolé en même temps dans un lobule du poumon par la

(1) Landois, *Physiol. humaine*, trad. par Moquin-Tandon, Paris, 1892, 228.

méthode du cathéter pulmonaire (1). La conclusion qui découle de ces résultats est évidemment celle-ci, à savoir que le poumon n'exerce aucune action spécifique sur le dégagement de l'acide carbonique, puisque la tension du gaz carbonique mesurée dans l'alvéole, s'est trouvée *au plus égale, et jamais supérieure* à la tension du même gaz dans le sang veineux. De là on peut conclure que le phénomène est déterminé par la différence des tensions qui *doit exister* entre le gaz carbonique de l'air alvéolaire et celui du sang veineux au moment où il arrive dans le poumon. Mais on ne saurait, à notre avis, faire suivre à ce raisonnement le chemin inverse, et partir de différences arbitrairement choisies, comme celles de Landois, pour conclure que ces différences sont la cause déterminante du phénomène (2).

Si l'on admet l'existence de ces différences, la marche du phénomène s'en déduit aisément au moins dans son sens général. Le sang veineux mis en contact avec l'air alvéolaire laisse diffuser dans cet air une partie de l'acide carbonique qu'il contient en dissolution dans son plasma. La tension de ce gaz venant à diminuer, les combinaisons que l'acide carbonique avait pu former, grâce à sa tension, c'est-à-dire à sa masse, avec les bases arrachées aux acides faibles du sang, se dissocient, et les substances acides antagonistes de l'acide carbonique reprennent une partie de ces bases, tandis qu'une partie de l'acide carbonique devenu libre passe dans le plasma et de là dans l'air alvéolaire. En même temps les combinaisons que l'acide carbonique forme avec l'hémoglobine subissent également une dissociation plus ou moins active.

Cette explication repose uniquement sur ce fait qu'en mesurant la tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire, on la trouve tout au plus égale, mais jamais supérieure à celle du même gaz dans le sang veineux. Elle tombe tout entière, si la constatation contraire peut être faite. Dans ce cas, il faut attribuer au poumon un rôle actif dans le dégagement de l'acide carbonique, c'est-à-dire une véritable sécrétion ou excrétion glandulaire de ce gaz par le poumon.

Cette théorie, qui se relie à l'ancienne hypothèse de l'acide pneumique de Robin et Verdeil, a été défendue surtout par l'école de Ludwig, mais les résultats de Nussbaum, de Wolfberg vinrent la contredire formellement (voy. p. 304). Tout récemment elle a été reprise par Chr. Bohr qui a fait au sujet de l'acide carbonique des constatations analogues à celles qui ont été rapportées plus haut relativement à l'oxygène (p. 311). La méthode employée par Bohr a été exposée plus haut ; quant aux résultats, ils se résument dans cette constatation importante, à savoir que dans un certain nombre de cas la tension de l'acide carbonique dans l'air puisé au niveau de la bifurcation de la trachée s'est trouvée être plus forte que la tension du même gaz dans le sang artériel. Nous donnons ci-

(1) Voy. p. 304 et 305 la critique de cette expérience et sa signification en ce qui concerne la tension mesurée pour l'acide carbonique dans l'air alvéolaire.

(2) Beaunis admet que chez l'homme la tension de l'acide carbonique du sang veineux peut atteindre 82^{mm}, environ le double de la tension mesurée par Strassburg chez le chien ; mais il a soin d'insister sur le caractère *approximatif* de cette valeur. (*Éléments de Physiologie*, 2e édit., t. II, p. 770.)

après les résultats des deux séries d'expériences de Bohr; dans la seconde, l'air inspiré avait été mélangé de proportions variables d'acide carbonique (de 2,03 à 8,89 p. 100), afin de faire ressortir davantage le phénomène observé dans la première et d'en rendre la démonstration plus frappante. Dans les colonnes intitulées : différences, les chiffres gras se rapportent aux expériences dans lesquelles la tension de l'acide carbonique s'est trouvée être plus forte dans l'air de la bifurcation que dans le sang artériel, et pour lesquelles il faut admettre par conséquent un rôle actif du poumon dans l'excrétion de l'acide carbonique :

EXPÉRIENCES AVEC INSPIRATIONS D'AIR ATMOSPHÉRIQUE					
pur			mélangé d'acide carbonique		
TENSION DE L'ACIDE CARBONIQUE			TENSION DE L'ACIDE CARBONIQUE		
Dans l'air de la bifurcation	Dans le sang artériel	Différences	Dans l'air de la bifurcation	Dans le sang artériel	Différences
16,6	10,1	**— 6,5**	40,6	29,7	**— 10,9**
9,9	0	**— 9,9**	28,5	0,9	**— 27,6**
24,2	10,9	**— 13,3**	28,8	19,9	**— 8,9**
14,3	16,6	+ 24	69,8	37,4	**— 32,4**
5,8	19,8	+ 14	72,5	57,8	**— 14,7**
9,7	20,9	+ 11,2	32,2	34,9	**+ 2,7**
34,6	17,4	**— 17,2**	34,4	36,3	**+ 1,9**
25,9	31,7	+ 5,8			
12,0	20,5	+ 8,5			
22,8	38,0	+ 16,8			
23,2	11,2	**— 12**			
14,8	27,6	+ 12,8			
28,4	27,7	**— 0,7**			

Ces expériences sont d'un intérêt considérable et méritent assurément d'être reprises (1).

Pour ce qui regarde le mécanisme par lequel le poumon éliminerait ainsi d'une façon active l'acide carbonique du sang veineux, on en est réduit à des hypothèses (2). Rappelons seulement à ce propos une élégante expérience de Garnier qui, ayant fait inspirer de l'outremer bleu à des animaux, trouva, après lavage complet du tissu pulmonaire, cet outremer fixé dans les tissus, et complètement décoloré. Or, une telle décoloration n'est possible qu'en milieu acide.

En mettant à part les expériences de Bohr, qui n'ont point encore été contrôlées,

(1) On a reproduit plus haut (p. 274 et 275) les critiques dirigées par Frédéricq contre la méthode de Chr. Bohr.

(2) Voy. p. 283 ce qui est relatif au rôle de l'oxygène dans le déplacement de l'acide carbonique, et p. 321, note (1) les nouvelles expériences de Bohr et Henriquez sur la production de l'acide carbonique dans le poumon même.

on peut dire finalement que les faits que nous possédons aujourd'hui peuvent encore être conciliés avec la théorie purement physique de la respiration, mais il ne faut pas se dissimuler que cette théorie repose sur un petit nombre d'expériences, et en particulier sur un ensemble de mesures de tension où les incertitudes et les contradictions abondent.

§ III. Exhalation d'azote.

D'après Regnault et Reiset, l'air expiré contient toujours un peu plus d'azote que l'air inspiré. La proportion serait la suivante :

	Azote.
	—
Air inspiré	79,2 p. 100
Air expiré.	79,3 —

Il y aurait donc exhalation d'une certaine quantité d'azote qu'on peut évaluer à 7 ou 8gr (600cc) par jour. Mais ce phénomène est encore très contesté. Voici quelles sont les diverses opinions émises à ce sujet :

1° L'azote éliminé par la respiration proviendrait, d'après Dulong, Despretz, Boussingault, de la désassimilation des matières albuminoïdes, qui aboutirait, pour une petite fraction, jusqu'à l'azote libre. Si on soumet, en effet, un animal à la ration d'entretien, et qu'on lui donne une nourriture azotée, tout l'azote ingéré ne se retrouve pas dans les urines et les excréments. Ce *déficit d'azote* serait dû précisément à ce fait qu'une partie de l'azote des albuminoïdes se sépare à l'état d'azote libre et s'élimine par le poumon. Regnault et Reiset (1), H. Schulz, et plus récemment Seegen et Nowak (2) ont constaté cette élimination d'azote, qui est affirmée également par Boussingault (3) et que J. Reiset (4) maintient malgré les résultats négatifs de Pettenkofer. Enfin, Tacke et Zuntz (5) signalent aussi une légère élimination d'azote par le poumon chez le lapin.

2° De leur côté, Pettenkofer et Voit contestent cette élimination d'azote. Ils attribuent en particulier les résultats de Seegen et Nowak à des erreurs d'expériences (6). Sur un chien maintenu dans l'état d'entretien en ce qui concerne les gains et les pertes d'azote, M. Gruber ne (7) put observer aucune exhalation d'azote et H. Léo (8) est arrivé au même résultat pour le lapin.

(1) Regnault et Reiset, *Recherches chimiques sur la respiration*, in *Ann. de chim. et de phys.* (3), t. XXVI, 1849; t. LXIX, 1863, et *Compt. rend.*, t. LXVI, p. 172.

(2) Seegen et Nowak, *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XIX, p. 347; *Maly's Jahresb.*, t. IX, p. 282, 1879. — *Pflüger's Arch.*, t. XXV, p. 383; *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 381.

(3) Boussingault, *Journ. d'agricul. pratique*, t. I, p. 118, 1876.

(4) Reiset, *Compt. rend.*, t. XCVI, p. 549, 1883.

(5) Zuntz, *Du Bois Reymond's Arch. f. Physiol.*, 1886, p. 560.

(6) Voy. les critiques de Voit et Pettenkofer dans *Zeitsch. f. Biol.*, t. XVI; *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 381, 1881, et la réplique de Seegen et Nowak dans *Pflüger's Arch.*, t. XXV, p. 383; *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 381, 1881.

(7) M. Gruber, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIX, p. 563, 1881; voy. aussi : le même, *ibid.*, t. XVI, p. 367, 1880.

(8) H. Leo, *Pflüger's Arch.*, t. XXVI, p. 218, 1881.

Il convient d'ajouter que chez l'animal à jeun, Regnault et Reiset ont observé une absorption d'azote dans la respiration, et enfin que Jolyet, Bergonié et Sigalas (1), dans leurs expériences récentes sur l'homme, faites à l'aide d'une méthode très précise, ont constaté, à la fois à l'état de jeûne et de digestion, une absorption d'azote qui n'a jamais été inférieure aux 8/1.000ᵉ et s'est élevée, le plus souvent, jusqu'aux 2/100ᵉ de l'oxygène consommé. Les chiffres moyens ont été de 4,3 - 5,0^{cc} d'azote absorbé par kilogramme et par heure. Un résultat analogue a été observé chez le chien. Ces auteurs voient une confirmation de leurs résultats dans ce fait que le sang du cœur gauche est toujours plus riche en azote que celui du cœur droit, ainsi que le montrent les résultats moyens que voici :

	Cœur	
	droit.	gauche.
	—	—
Azote (à 0° et 760^{mm})............	1,66	1,83

La question de l'absorption ou de l'exhalation de l'azote par le poumon n'est donc pas encore résolue.

§ IV. Exhalation de vapeur d'eau.

La quantité de vapeur d'eau exhalée par la surface pulmonaire est d'environ 330^{gr} dans les 24 heures. Comme l'air expiré est à peu près saturé de vapeur d'eau, la quantité de vapeur d'eau emportée par chaque expiration dépend en première ligne de l'état hygrométrique de l'air inspiré.

La quantité absolue de vapeur d'eau exhalée augmente avec la profondeur et la durée des respirations. Elle varie sous l'action du froid, de la pression barométrique, etc... (2).

(1) Jolyet, Bergonié et Sigalas, *Compt. rend.*, août et octobre 1887.

(2) Voy. Beaunis, *Physiol humaine*, t. II, p. 782. — Voy. aussi W. Ulrich., *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 386.

CHAPITRE VI.

LES ÉCHANGES GAZEUX RESPIRATOIRES ENTRE LE SANG ET LES TISSUS.

L'étude des échanges gazeux respiratoires qui s'opèrent entre le sang et les tissus, soulève dès l'abord une question préjudicielle, avec laquelle elle est intimement liée. Lorsqu'on compare, d'une part, les gaz du sang veineux à ceux du sang artériel, et d'autre part l'air inspiré avec l'air expiré, la nature des échanges gazeux qui s'opèrent dans le poumon apparaît immédiatement. Il n'en va pas de même en ce qui concerne la transformation du sang artériel en sang veineux pendant son passage à travers les capillaires. L'acide carbonique dont se charge le sang noir provient évidemment de la combustion de matériaux organiques, brûlés par l'oxygène que le sang artériel a apporté. Mais deux hypothèses se présentent ici. On peut admettre que les matériaux combustibles fournis par les tissus ont passé par diffusion dans le sang, et qu'au contact de l'oxygène fourni par l'oxyhémoglobine, leur carbone a produit l'acide carbonique dont se charge le sang veineux. Il se peut aussi qu'au contact des tissus, le sang cède son oxygène qui, pénétrant dans les cellules, y oxydent les produits combustibles, tandis que l'acide carbonique formé, marchant en sens inverse, passe des tissus vers le sang qui l'emporte.

La question se pose donc d'abord de déterminer *le siège des combustions organiques.* On a déjà vu qu'à la suite des expériences de Spallanzani et de William Edwards (1), les physiologistes avaient cessé de faire du poumon le lieu de formation de l'acide carbonique éliminé par la respiration. Mais le débat s'est poursuivi jusqu'à une époque très rapprochée de nous en ce qui concerne les éléments cellulaires et le sang qui les baigne.

C'est dans le sang que la majorité des physiologistes paraît avoir placé d'abord

(1) Voy. p. 250.

les combustions organiques. C. W. Heaton (1), Frankland (2), Estor et Saint-Pierre (3), Ludwig (4) et Alexandre Schmidt (5) se sont successivement efforcés de démontrer que le sang est le siége d'oxydations énergiques. C'est ainsi qu'Estor et Saint-Pierre ont soutenu que le sang artériel contient de moins en moins d'oxygène à mesure que l'on s'éloigne du cœur, mais Pflüger et Hirschmann ont établi nettement l'inexactitude de cette observation (voy. p. 254). Abordant la question par un autre côté, Alexandre Schmidt s'est efforcé de démontrer que le sang contient des produits de réduction qui sont la cause d'une consommation constante d'oxygène dans le sein de ce liquide, phénomène qui doit évidemment se produire avec son maximum d'intensité dans le sang asphyxique.

En mettant des quantités connues d'oxygène en contact avec du sang asphyxique, qu'il soumettait à l'action de la pompe à mercure après une digestion d'une durée variable, Al. Schmidt a constaté que de notables quantités d'oxygène disparaissent, en même temps que croît la quantité d'acide carbonique. La grandeur de ces oxydations était variable selon l'organe d'où provenait le sang. Celui qui était emprunté à des muscles excités fixait 3 - 4 p. 100 d'oxygène ; le sang du cœur, environ 2 p. 100; celui des veines sus-hépatiques, 0,8 p. 100.

Des oxydations de ce genre s'accomplissent aussi *in vitro* dans le sang défibriné normal, avec une intensité qui croît avec la température (6).

Mais la signification d'abord attribuée à ces expériences dut être modifiée en présence de ce fait remarquable signalé par Afonassiew (7), à savoir que le sérum du sang asphyxique est exempt de produits réducteurs, et que ce sont les globules seuls qui consomment l'oxygène. On peut répondre, à la vérité, que si ces produits font défaut dans le sérum, c'est qu'ils ont été aussitôt fixés par les globules; mais, comme d'autre part, Tschiriew (8) a démontré l'absence de ces corps réducteurs dans la lymphe des animaux asphyxiés — où l'on devait s'attendre à les trouver, si réellement ces corps passent des tissus dans le sang — on est conduit finalement à cette conclusion que c'est dans les éléments figurés du sang que ces corps ont pris naissance.

En réalité, comme on le montrera plus loin, les globules sanguins présentent, comme tous les éléments figurés, comme tous les tissus, une respiration élémentaire. Ils consomment de l'oxygène et éliminent de l'acide carbonique. Dans le sang asphyxique mis subitement en contact avec de l'oxygène, ce phénomène est plus marqué, parce que les globules blancs et rouges ont été pendant plus longtemps privés de l'oxygène dont ils ont besoin.

Un autre argument que l'on a mis en avant pendant longtemps en faveur de la théorie de la combustion intra-vasculaire est la production, dans le sang, d'ozone ou « d'oxygène actif » que l'on considérait comme l'agent des oxydations

(1) C. W. Heaton, *Philos. Mag.*, 1867, 341.
(2) Frankland, *Proc. of the roy. Inst.*, juin 1866.
(3) Estor et Saint-Pierre, *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, t. 11, p. 302, 1865.
(4) Ludwig, cité par Zuntz, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 2[e] partie, p. 91.
(5) Al. Schmidt, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1867, p. 356.
(6) Regnard, *Variations path. des combustions respiratoires*, Paris, 1879, p. 24, et Lambling, *Thèse*, Nancy, 1882, p. 54.
(7) Afonassiew, *Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch.*, t. XXIV, p. 253, 1872.
(8) Tschiriew, *ibid.*, t. XXVI, p. 116, 1874.

intra-vasculaires, et dont les propriétés particulières expliquaient du même coup l'énergie de certains phénomènes d'oxydation chez les êtres vivants. Mais depuis les recherches de Prokrowsky et surtout celles de Pflüger (1), la présence de l'ozone dans le sang n'est plus soutenable (2). De nombreuses expériences ont démontré d'ailleurs que le sang, du moins en dehors de l'organisme, ne possède que des propriétés oxydantes médiocres. Le glucose, l'acide urique mis en digestion avec le sang restent inaltérés (3). Ce n'est qu'en augmentant considérablement la surface de contact du sang avec l'air, au moyen d'un pulvérisateur, que Salkowski (4) pût observer, à la température de 40°, des phénomènes d'oxydation (oxydation de l'acide hydrocinnamique, de la benzine à l'état de phénol, de l'aldéhyde salicylique à l'état d'acide salicylique).

Enfin Ludwig a fait valoir aussi cette raison, que la différence de tension de l'oxygène dans le sang et les tissus est trop médiocre pour que l'on puisse admettre l'existence d'un courant de ce gaz allant du sang vers les tissus. Mais cet argument tombe depuis que l'on sait par les expériences de Hüfner, de P. Bert, de Bohr, de Frédéricq, que l'oxygène peut atteindre des tensions très élevées dans le sang, bien plus considérables notamment que celles qu'on admettait à cette époque, à la suite du travail de Worm-Müller sur la dissociation de l'oxyhémoglobine (v. p. 268 et suiv.). D'ailleurs la considération des tensions de l'acide carbonique dans le sang veineux et les tissus fournit contre la manière de voir de Ludwig un argument du même ordre, mais fondé ici sur des mesures plus précises. Strassburg a trouvé, en effet, la tension du gaz carbonique dans les parois de l'intestin supérieure à celle du même gaz dans le sang veineux (5).

On est donc ramené, par les raisons que l'on vient d'exposer, à placer les phénomènes de combustion dans l'intimité même des tissus, et cette conception, aujourd'hui classique en physiologie, est appuyée sur des faits nombreux.

Déjà les expériences de Spallanzani (6) avaient nettement établi que des organes ou fragments de tissus séparés d'un animal, mais doués encore d'une vie locale, absorbent de l'oxygène et émettent de l'acide carbonique, indépendamment de toute circulation sanguine. Au surplus, Spallanzani a montré nettement que cette respiration élémentaire est bien plus active dans presque tous les tissus que dans le sang. Plus tard Liebig, Valentin, Matteuci, Cl. Bernard, P. Bert, Regnard ont repris l'étude de ces phénomènes, dont la signification est considérable, encore que L. Hermann (7) n'ait voulu y voir que des phénomènes de putréfaction (8).

(1) Voy. Schœnbein, *Journ. f. pract. Chem.*, t. LXXXIX, p. 23. — Al. Schmidt, *Arch. f. path. Anat.*, t. XLII, p. 249. — Kühne et Scholz, *ibid.*, t. XXXIII, p. 96, 1865. — Lewisson, *ibid.*, t. XXXVI, p. 15, 1866. — Prokrowski, *ibid.*, t. XXXVI, p. 482, 1866. — Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. X, p. 252.

(2) Voy. aussi le présent ouvrage, t. I, p. 40.

(3) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, Berlin, 1866-1870, p. 136.

(4) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 115, 1883.

(5) Voy. le chapitre relatif à la tension des gaz dans les tissus.

(6) Spallanzani, *Mémoire sur la respiration*, trad. par Sennebier, Genève, 1803, p. 86.

(7) L. Hermann, *Untersuchungen ueber den Stoffwechsel der Muskeln*, Berlin, 1867, p. 37.

(8) Voy. la réfutation des objections de Hermann, par P. Bert, *in* Regnard, *Variations path. des combustions respiratoires*, Paris, 1879, p. 37. — Le lecteur trouvera là la bibliographie de cette question de la respiration des tissus.

Voici quelques-uns des résultats de P. Bert (1). La température de l'expérience était de 10°; les volumes de gaz absorbés ou dégagés pendant des temps égaux sont rapportés à 100gr de tissus.

NATURE DES TISSUS	OXYGÈNE ABSORBÉ	ACIDE CARBONIQUE EXHALÉ
Muscle	50,8	56,8
Cerveau	45,8	42,8
Rein	37,0	15,6
Rate	27,3	15,4
Testicule	18,3	27,5
Os	17,2	8,1

Pour l'intensité des combustions respiratoires, le muscle vient donc en première ligne. Il l'emporte considérablement sur le sang. Ainsi Regnard a montré que par heure et par kilogramme le muscle dégage, à 30°, 204cc d'acide carbonique, tandis que le sang absorbe, dans les mêmes conditions, seulement 24cc d'oxygène.

Cette activité respiratoire des tissus peut être mise en évidence par les procédés les plus variés. Ainsi Hoppe-Seyler (2) a montré que des fragments de muscle frais, introduits dans du sang défibriné consomment rapidement l'oxygène de ce sang. La classique expérience des *grenouilles salées* faite par Œrtmann (3) sous l'inspiration de Pflüger peut être invoquée aussi, bien qu'elle ne soit pas absolument démonstrative. On injecte dans le bout central de la veine abdominale d'une grenouille une solution de sel marin à 0,75 p. 100 jusqu'à ce que le liquide sorte incolore par le bout périphérique (4). Les grenouilles ainsi traitées vivent encore 1 à 2 jours en général. Or, en les plaçant dans une atmosphère d'oxygène pur, on constate que pendant les 10 à 20 premières heures, elles consomment autant d'oxygène et dégagent autant d'acide carbonique qu'une grenouille normale. Œrtmann conclut de cette expérience que les oxydations ont pour siège les tissus, puisque ceux-ci produisent autant d'acide carbonique que les tissus et le sang réunis (5).

Rappelons encore une élégante expérience de Schützenberger, et qui montre bien cette affinité des éléments anatomiques pour l'oxygène. On fait circuler lentement du sang rouge défibriné dans des tubes de baudruche mince immergés dans une bouillie de levure et l'on voit le sang sortir noir. La levure joue là le rôle des éléments histologiques des tissus.

Enfin, si les oxydations se passaient dans le sang, on verrait les échanges

(1) Cité d'après Regnard, *loc. cit.*, p. 12.

(2) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Untersuch.*, Berlin, 1866-1870.

(3) Œrtmann, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XLV, p. 381, 1877.

(4) Ce procédé a été indiqué pour la première fois par Cohnheim. (*Virchow's Arch.*, t. XLV, p. 333, 1869.)

(5) On pourrait objecter avec Bunge, que dans les tissus il ne s'est fait que des dédoublements et que les produits formés ont passé par diffusion dans les capillaires, où ils ont été oxydés, la pression cinq fois plus forte de l'oxygène suppléant au manque d'oxyhémoglobine. (Bunge, *Lehrb. d. physiol. Chem.*, 2e édit., p. 238.)

nutritifs dépendre étroitement de la *masse de sang* dont dispose l'organisme. L'expérience montre qu'il n'en est rien, puisque les saignées abondantes ne diminuent pas, et souvent accélèrent même ces échanges (voy. p. 355).

Les oxydations s'accomplissent donc dans l'intimité des tissus (1). Par suite, on est conduit à admettre qu'au contact des éléments cellulaires, la tension de l'oxygène est moindre que dans le plasma, c'est-à-dire autour des globules, et que cette chute de tension détermine la dissociation d'une partie de l'oxyhémoglobine et le passage d'une certaine fraction de l'oxygène du sang vers les tissus. Pour l'acide carbonique, la différence de tension doit exister en sens inverse, et par suite faire marcher ce gaz des tissus vers le sang.

Telle est la conclusion que l'on peut tirer *a priori* de ce fait aujourd'hui accepté par tous les physiologistes, à savoir que le siège des combustions doit être placé dans les tissus. Mais la démonstration aurait assurément besoin d'être complétée par la mesure directe des tensions gazeuses dans les deux milieux en présence. En ce qui concerne l'oxygène, nous savons que sa tension dans le sang peut atteindre des valeurs très élevées, égales pour le moins à 112^{mm}, si l'on veut s'en tenir aux expériences de L. Frédéricq. Ces tensions sont bien supérieures à celles qui doivent exister au contact des tissus, ainsi qu'il ressort des faits exposés au chapitre II. En mettant de l'air en contact avec la surface intestinale, Strassburg a vu la tension de l'oxygène tomber au bout d'une demi-heure à 13,44 p. 100 (ou 102^{mm} de mercure), et au bout de 2 heures un quart à 3,25 p. 100 (ou 24,7^{mm}). Dans la lymphe, dans le lait, dans les exsudats, on ne trouve que des traces d'oxygène; quant à la bile et à l'urine, Hoppe-Seyler les a trouvées entièrement exemptes d'oxygène. Comme ces liquides se sont formés et ont circulé au contact des tissus, on peut admettre que la tension de leurs gaz représente une valeur approchée des tensions qui existent au contact des cellules.

Reste à la vérité la salive, dans laquelle on a trouvé pour l'oxygène une tension d'environ 150^{mm}. Mais cette analyse se rapporte à la salive sous-maxillaire obtenue par excitation de la corde du tympan, c'est-à-dire dans des conditions où la circulation est active, où le sang veineux sort rutilant de la glande et où l'excrétion de la salive se fait très rapidement. Dans ces conditions, on peut admettre que la tension de l'oxygène dans la salive doit tendre à se rapprocher de celle de l'oxygène dans le sang, et qu'elle mesure plutôt la tension de ce gaz dans le sang que la tension au contact des cellules.

On est donc en droit de conclure que la tension de l'oxygène est considérablement plus faible au contact des tissus que dans le sang artériel, et que la chute de tension qui existe au niveau des tissus est largement suffisante pour expliquer une diffusion très rapide de l'oxygène des globules vers les éléments cellulaires des tissus.

Bohr (2) a émis une théorie ingénieuse sur la manière dont l'organisme peut

(1) Toutefois, Bohr et Henriquez se sont efforcés de démontrer récemment que le sang veineux apporte au poumon des produits de déchets, incomplètement oxydés et dont la combustion s'achève dans l'organe pulmonaire même, si bien qu'une partie notable (de 18 à 68 p. 100) des processus d'oxydation s'accomplirait au niveau des poumons. (*Comptes rendus*, t. CXIV, p. 1496, 1892.)

(2) Bohr, *Bulletin de l'Acad. roy. danoise*, 1890. — *Comp. rend.*, 4 août 1890.

régler la tension de l'oxygène dans le sang et faire face aux besoins à chaque instant variables des tissus. La quantité d'oxygène offerte par le sang aux tissus dans l'unité de temps dépend, toutes choses égales d'ailleurs, de la tension de l'oxygène dans le plasma, et celle-ci dépend de la quantité d'oxyhémoglobine contenu dans le globule. Au fur et à mesure que l'oxygène passe du globule dans le plasma et du plasma dans les tissus, la provision d'oxyhémoglobine diminue et la tension de l'oxygène baisse. Or, d'après Bohr, l'organisme possède un moyen de relever cette tension en dépit de la diminution qu'a subie la réserve d'oxygène contenue dans le sang.

D'après Bohr, la « teneur spécifique du sang en oxygène », c'est-à-dire le rapport de la quantité maxima d'oxygène fixée par un volume de sang à la quantité de matière colorante contenue dans ce volume, est une grandeur variable. Elle varie sous l'influence d'une saignée, avec le territoire vasculaire, sous l'action de certains poisons. C'est qu'il peut exister dans le sang plusieurs variétés d'oxyhémoglobine (voy. p. 43), qui peuvent se substituer l'une à l'autre et s'associer en proportions sans cesse variables. Mais ces variétés présentent,

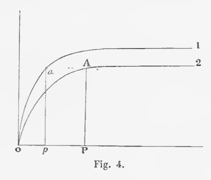


Fig. 4.

comme Bohr s'en est assuré, des courbes de dissociation différentes. Supposons que les courbes 1 et 2 de la figure (4) représentent la marche de la dissociation de la matière colorante du sang artériel (n° 1) et du sang veineux (n° 2). Les pressions sont portées en abscisses et les ordonnées indiquent les quantités d'oxygène fixées par gramme d'hémoglobine.

Supposons que par gramme de matière colorante, il y ait dans le sang artériel une quantité d'oxygène représentée par l'ordonnée pa et à laquelle correspond la tension Op. Si, pendant le passage à travers les capillaires, l'hémoglobine se transforme dans la variété (2), on aura pour une même teneur en oxygène $PA = pa$, une tension beaucoup plus forte OP. On voit donc que lorsque la provision d'oxygène tend à diminuer, la tension de ce gaz peut néanmoins se maintenir constante, si par un mécanisme quelconque tout ou partie de l'hémoglobine du sang est transformée en une variété différente.

Pour ce qui regarde l'acide carbonique, on peut conclure également des expériences de Strassburg que la tension de ce gaz est plus forte au contact des tissus que dans le sang veineux, et, a *fortiori*, que dans le sang artériel, conséquemment que la chute de pression s'opère ici des tissus vers le sang.

CHAPITRE VII.

LA RESPIRATION CUTANÉE ET INTESTINALE.

L'existence d'échanges gazeux s'opérant à travers la peau a déjà été constatée par Lavoisier et Séguin (1) en enveloppant dans un sac en caoutchouc tout le corps du sujet, qui restait en communication avec l'air extérieur par un tube adapté au nez et à la bouche. Mais, dans ces conditions, l'acide carbonique et la vapeur d'eau s'accumulent dans le sac et gênent finalement les phénomènes d'exhalation cutanée.

Plus tard, Scharling (2), Aubert et Lange (3) obvièrent à cet inconvénient en renouvelant par un courant d'air l'atmosphère dans laquelle s'opéraient les échanges de la surface cutanée. Un grand nombre d'autres expérimentateurs, tels que Gerlach (4), Reinhard (5), Röhrig (6), Fubini et Ronchi (7), ont étudié les échanges gazeux sur des surfaces limitées de la peau (par exemple la peau de l'avant-bras et de la main). La plupart de ces observations ne portent que sur la quantité d'acide carbonique exhalé. Seuls Gerlach, Regnault et Reiset ont étudié l'absorption de l'oxygène par la peau.

Les échanges gazeux par la peau ne sont pas très considérables chez les animaux supérieurs, et Hoppe-Seyler incline même à penser qu'une grande partie

(1) *Œuvres de Lavoisier*, t. II, p. 708.
(2) Scharling, *Journ. f. pract. Chem.*, t. XXXVI, p. 454, 1845.
(3) Aubert, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. VI, p. 539, 1872.
(4) Gerlach, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1851, p. 433.
(5) Reinhard, *Zeitsch. f. Biol.*, t. V, p. 28, 1869.
(6) Röhrig, *Physiol. d. Haut*, Berlin, 1876, p. 12.
(7) Fubini et Ronchi, *Moleschstt's Unters.*, t. XII, p. 1, 1878, et *Maly's Jahresb.*, t. VIII, p. 328, 1878.

de l'acide carbonique fourni par la peau provient de décompositions putréfactives. Mais la perméabilité de la peau pour les gaz ne peut être mise en doute par la raison que dans une atmosphère d'acide carbonique on peut observer au contraire une absorption de ce gaz par la peau, et que les gaz les plus différents peuvent pénétrer à travers la peau intacte jusque dans le sang (1).

Malgré l'étendue de la surface cutanée chez l'homme (15.000$^{cm^2}$ environ, d'après Sappey), l'excrétion d'acide carbonique n'est, d'après Aubert, que de 4^{gr} environ pour 24 heures. Beaunis l'évalue à 10^{gr} pour 24 heures.

Elle varie d'après la région cutanée considérée. Ainsi, en calculant la quantité d'acide carbonique excrétée par toute la surface cutanée d'après celle que fournit la main, on ne trouverait, d'après Aubert, que 1^{gr},25 de gaz par jour.

La température, la lumière, l'état de la circulation et l'alimentation la font varier notablement. Aubert a vu monter la quantité d'acide carbonique de 2^{gr},9, à la température de 29°, à 6^{gr},3, à la température de 33°. D'après Fubini et Ronchi, l'excrétion de gaz carbonique à la lumière et à l'obscurité sont entre elles comme 113 à 100. Elle diminue d'un tiers lorsqu'on a appliqué sur un membre la bande d'Esmarch. Elle monte de 100 à 116 lorsqu'on passe de l'alimentation animale à l'alimentation végétale; de 100 à 112, lorsqu'on passe de l'état de jeûne à l'état de digestion.

Le volume d'oxygène absorbé paraît être toujours beaucoup moins considérable que celui de l'acide carbonique exhalé. Pour 100^{cc} d'oxygène absorbé, il s'élimine de 128 à 610^{cc} d'acide carbonique. — D'après Beaunis, la quantité d'oxygène absorbée par la peau est à celle qui pénètre par les poumons comme 1 : 127.

La peau élimine également de la vapeur d'eau, mais il est difficile de dire, dans la quantité d'eau totale éliminée par la peau, la part qui revient à la sécrétion sudorale et celle qui pourrait revenir à la perspiration cutanée proprement dite.

A cette question de la respiration cutanée se rattache ce problème si souvent agité de l'élimination de produits nuisibles par la peau. Pettenkofer (2) envisage ces produits comme des composés organiques gazeux, à tension très faible, si bien que l'air extérieur en est promptement saturé. A partir de ce moment, ces produits s'accumulant dans l'organisme, produiraient par leur action sur le système nerveux des accidents graves. Ces accidents commencent lorsque, par le séjour d'un grand nombre de personnes dans une pièce, la proportion d'acide carbonique est portée à 0,1 p. 100. A ce moment, l'air commence à présenter une odeur désagréable. Lorsque l'acide carbonique atteint 1 p. 100, le séjour dans une telle atmosphère devient intolérable.

Mais l'expérience a montré que si la peau et les habits sont maintenus dans un état de propreté parfaite, ces produits odorants n'apparaissent pas, et qu'au surplus, l'analyse chimique la plus soignée reste impuissante à déceler dans l'air la moindre trace de produits organiques. Les expériences de Hermans (3) sur ce point sont tout à fait démonstratives.

(1) Gerlach, *loc. cit.*, 1851, p. 431. — Röhrig, *loc. cit.*, p. 30.
(2) Pettenkoffer, *Annales de Liebig*, supplément, 1862, p. 5.
(3) Hermans, *Arch. f. Hygiene*, t. I, p. 1, 1883.

Le sujet était enfermé dans une caisse en fer-blanc hermétiquement close. Les premiers malaises apparurent pour une teneur en acide carbonique dépassant 3 p. 100; ce n'est qu'avec 5,3 p. 100 de ce gaz que la dyspnée se fit sentir. Elle disparaissait complètement, ainsi que toute sensation pénible, lorsqu'on avait soin d'absorber l'acide carbonique produit à l'aide d'un alcali, alors même que la proportion d'oxygène était descendue à 10 p. 100. L'air de la caisse, en passant sur de l'oxyde de cuivre chauffé au rouge, ne donnait aucune trace sensible d'acide carbonique ou d'eau. Le titre d'une solution bouillante de permanganate (acide ou alcaline) ne variait pas, même après passage d'un volume d'air considérable pris dans la caisse à la fin de l'expérience. Il ne variait pas davantage au contact de l'eau de condensation obtenue en refroidissant avec de la glace l'air extrait de la caisse, ou encore au contact de l'eau de condensation produite pendant l'essai sur les parois intérieures de la caisse.

Ce n'est donc pas la rétention de produits volatils nuisibles (*perspirabile retentum*) qui occasionne les accidents dus à l'air confiné. Ajoutons que les accidents produits par l'application d'enduits imperméables sur la peau ou par les brûlures étendues, invoqués souvent en faveur de la théorie du *perspirabile retentum*, sont dus à un mécanisme tout différent (1).

La respiration cutanée, d'importance très secondaire chez l'homme et les animaux supérieurs, joue un rôle considérable chez les animaux inférieurs. Elle peut suffire chez eux pour entretenir la vie à la condition que la température reste suffisamment basse (Spallanzani, W.-F. Edwards). Regnault et Reiset ont trouvé que chez la grenouille l'exhalation d'acide carbonique n'est pas modifiée après extirpation du poumon (2).

Chez quelques poissons, comme le *cobitis fossilis* ou loche des étangs, la *respiration intestinale* présente une intensité considérable. Cet animal vient fréquemment à la surface de l'eau pour avaler de l'air que l'on voit ressortir quelque temps après par l'anus. Cet air contient, d'après Baumert :

Oxygène	12,03	p. 100
Azote	87,18	—
Acide carbonique	0,79	—

Si, au contraire, on empêche l'animal pendant plusieurs heures de venir à la

(1) La mort par application d'enduits imperméables est en réalité une mort par le froid. Les animaux ainsi traités font des pertes de chaleur énormes, surtout ceux qui ont une grande surface par rapport à leur poids (c'est-à-dire les petits animaux, tels que le lapin). De grands animaux à peau dure, tels que les chiens, résistent parfaitement. Il suffit d'ailleurs d'envelopper l'animal enduit dans du coton pour le préserver de tout accident. Chez deux rhumatisants, Senator a pu, sans provoquer aucun accident, envelopper les extrémités d'emplâtre et badigeonner tout le tronc de collodion riciné, en ne laissant libre que la tête, le cou, le siège et la région des organes génitaux. Les deux patients restèrent ainsi, l'un 48 heures et l'autre 8 jours. Une troisième malade, atteinte de pemphigus chronique, resta pendant 10 jours badigeonnée, des pieds à la tête, de goudron ordinaire. (Senator, *Virchow's Arch.*, t. LXX, p. 1882, 1877.)

Quant aux brûlures étendues, elles produisent des désordres graves du côté du sang qui expliquent suffisamment les accidents observés.

(2) Sur la respiration des amphibies, voy. la dissertation de Berg, *Ueber die Hautathmung d. Frosches*, Dorpat, 1868, et P. Bert, *Physiol. comp. de la respiration*, Paris, 1870, p. 267.

surface de l'eau, on constate que, lors de la reprise de la respiration, l'air éliminé par l'anus ne contient plus que 7,94 p.100 d'oxygène. En mettant à nu l'intestin, Erman a pu constater directement que le sang des veines intestinales et du foie devient rouge vif, lorsque l'animal déglutit de l'oxygène, noir au contraire lorsqu'on lui fournit de l'hydrogène ou de l'azote (1).

Chez l'homme, il se produit une sorte de respiration intestinale lorsque de l'air est dégluti avec les aliments. L'oxygène de cet air disparaît déjà dans l'estomac; dans les parties supérieures de l'intestin, on en retrouve à peine des traces. Lorsqu'on injecte de l'air dans une anse intestinale, l'oxygène injecté va en diminuant et est remplacé par de l'acide carbonique.

(1) Baumert, *Chemische Unters. ueb. d. Resp. des Schlammpeitzgers*, Breslau, 1855, et Erman, *Gilbert's Ann. d. Physik*, t. XXX, p. 113, 1808; cités d'après Zuntz, in *Hermann's Hanbd. d. Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 117.

CHAPITRE VIII.

GRANDEUR ET VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES ÉCHANGES GAZEUX RESPIRATOIRES.

§ I. Méthodes pour recueillir et étudier les gaz de la respiration.

Les méthodes employées pour recueillir et étudier les gaz de la respiration s'appliquent soit à la respiration totale, soit seulement à la respiration pulmonaire (1). Dans la première catégorie rentrent les appareils de Scharling, de Regnault et Reiset, de Pettenkofer et Voit, de Paschutin, de Bodländer, de d'Arsonval, etc., dans lesquels l'animal à étudier est plongé tout entier dans un espace clos; dans la seconde, on trouve les appareils d'Andral et Gavarret, de Röhrig et Zuntz, de Richet et Hanriot, de Jolyet, Bergonié et Sigalas. Ici l'animal ou l'homme respirent par un masque convenablement appliqué, ou par une canule directement introduite dans la trachée.

Ces méthodes doivent être envisagées encore à un autre point de vue. On peut, pour l'étude des produits de la respiration, faire respirer un sujet dans un volume limité d'air, et analyser cet air au commencement et à la fin de l'expérience. Ce procédé, qui a été employé pour la première fois par Lavoisier et Laplace (2), a le grave inconvénient de produire des troubles dans le processus respiratoire, à cause de l'altération croissante du milieu gazeux. Il a néanmoins été employé par un certain nombre d'observateurs (Berthollet, Legallois, Va-

(1) En ce qui concerne la respiration cutanée, on n'ajoutera rien ici à ce qui a été dit précédemment.

(2) *Œuvres de Lavoisier*, t. II, p. 326.

lentin). Spallanzani (1), Claude-Bernard (2), Friedländer et Herter (3) s'en sont servis et, dans certains cas, précisément en vue d'étudier les troubles en question.

Deux méthodes ont été employées dans le but d'éviter ces inconvénients. La première consiste à absorber, d'une manière continue, l'acide carbonique produit, au moyen de bases alcalines, et de remplacer constamment cet acide par de l'oxygène pur. Cette méthode, déjà employée par Lavoisier et Séguin (4), a reçu dans les classiques recherches de Regnault et Reiset (5) son application la plus complète et la plus heureuse. Elle a été employée souvent depuis cette époque, et notamment Seegen et Nowak (6).

La seconde consiste à pratiquer une ventilation constante de l'atmosphère dans laquelle respire l'animal, au moyen d'un courant d'air pur. Ce courant doit avoir une grandeur déterminée, et la composition de l'air, à l'entrée et à la sortie, est fixée par l'analyse. Cette méthode, également découverte par Lavoisier, a servi aux recherches de Dulong (7), de Despretz (8), de Boussingault (9), de Scharling (10), de Senator (11), de Liebermeister (12). C'est enfin d'après ce même principe qu'a été construit à Munich le grand appareil de Pettenkofer et Voit (13).

Ces deux méthodes peuvent être appliquées soit à l'étude de la respiration totale, soit à celle de la respiration pulmonaire seule.

Parmi tous les appareils employés, on n'en décrira ici que quelques-uns, qui peuvent servir de type, et soit ceux de Regnault et Reiset, de Pettenkofer, de Richet et Hanriot (voy. en outre, p. 330, 331 et 332, l'indication d'un certain nombre d'autres appareils).

Appareil de Regnault et Reiset. — Dans l'appareil de Regnault et Reiset l'animal est placé dans une cloche en verre, mastiquée sur un plateau qui ferme son ouverture inférieure, et maintenue à une température constante à l'aide d'un manchon rempli d'eau. Quatre tubes passent par la tubulure de la cloche : 1° un tube communiquant avec un manomètre; 2° un tube amenant l'oxygène destiné à remplacer celui qui a été consommé par l'animal; 3° deux tubes mettant la cloche en communication avec l'appareil destiné à absorber l'acide carbonique produit. Un de ces tubes est en communication avec un mano-

(1) Spallanzani, *Mémoires sur la respiration*, Genève, 1803.

(2) Claude Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques*, etc., Paris, 1857, p. 130.

(3) C. Friedländer et E. Herter, *Maly's Jahresb.*, t. VIII, p. 319, 1878.

(4) *Œuvres de Lavoisier*, t. II, p. 693.

(5) Regnault et Reiset, *Ann. de chim. et de physique* (3), t. XXVI, 1849.

(6) Seegen et Nowak, *Pflüger's Arch.*, t. XIX, 347, 1879.

(7) Dulong, *Ann. de chim. et de physique* (3), t. I, 440, 1840. — Ce mémoire a été présenté à l'Académie dès 1822.

(8) Despretz, *ibid.* (2), t. XXVI, p. 337.

(9) Boussingault, *ibid.* (3), t. XI, p. 433, 1844.

(10) Scharling, *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. XLV, p. 214, 1843.

(11) Senator, *Du Bois Reymond's Arch.*, 1872, p. 1.

(12) Liebermeister, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. VII, p. 75, 1870.

(13) Pettenkofer, *Abhandl. d. math.-phys. Classe d. Acad. zu München*, t. IX (2), p. 232, 1862. — Pettenkofer et Voit, *Liebig's Annalen d. Chem. u. Pharm.*, suppl. Band, II, p. 52.

mètre à mercure, muni à sa partie inférieure d'un robinet, et qui permet d'extraire pendant l'expérience une partie de l'air de la cloche.

L'appareil qui fournit l'oxygène se compose de trois ballons remplis de ce gaz, et qu'on peut mettre successivement en communication à l'aide d'une tubulure inférieure avec un réservoir à niveau constant, placé plus haut que les ballons, et contenant une solution saturée de chlorure de calcium. Cette solution pénètre sous une pression constante par la tubulure inférieure des ballons et chasse par la tubulure supérieure un courant continu d'oxygène que l'on conduit dans un flacon laveur et de là dans la cloche. L'expérience était prolongée chaque fois jusqu'à épuisement complet de la provision d'oxygène contenu dans les ballons, dont le volume était exactement connu.

L'appareil destiné à absorber l'acide carbonique est formé par deux grandes pipettes, réunies par leurs extrémités inférieures à l'aide d'un gros tuyau en caoutchouc, et dont les extrémités supérieures communiquent chacune par un tube avec la cloche. Les pipettes sont remplies d'une solution de potasse, et un mécanisme permet de leur imprimer un mouvement de va-et-vient, de telle sorte que lorsque l'une s'élève, l'autre s'abaisse. Il suit de là que, dans l'une des pipettes, la solution alcaline s'abaisse et aspire un certain volume d'air de la cloche, pendant que l'autre s'élève et refoule dans la cloche un égal volume d'air débarrassé de l'acide carbonique par son contact avec la lessive.

Plus tard Reiset (1) construisit un appareil légèrement modifié, et permettant par ses dimensions l'étude de la respiration chez des animaux plus grands (mouton, veau, porc, etc.).

Cet appareil a permis à Regnault et Reiset de suivre les échanges gazeux respiratoires, à la fois en ce qui concerne l'oxygène, l'acide carbonique et l'azote, avec une précision qui n'a été surpassée — et l'on peut dire : qui n'a été atteinte — par aucune autre méthode. Deux critiques seulement peuvent lui être adressées. La première, c'est qu'il ne permet pas la détermination de l'eau exhalée. La seconde, développée surtout par Pettenkofer (2), c'est qu'après un séjour prolongé de l'animal dans l'appareil, l'air prend une odeur désagréable. Regnault et Reiset, à qui cet inconvénient n'avait pas échappé, font remarquer dans leur travail que jamais les animaux observés par eux n'ont présenté aucun signe indiquant un état de malaise, et que quelques-uns d'entre eux vivaient encore plusieurs années après les expériences. Au surplus, on sait que la théorie du *respirabile retentum*, qui est la base de la critique de Pettenkofer, manque de toute démonstration expérimentale. Seegen et Nowak (3), qui se sont servis d'un appareil de Regnault et Reiset modifié, ont cependant remarqué que leurs animaux tombaient malades après un séjour de plusieurs jours dans l'appareil, et, pour cette raison, avant de ramener dans le récipient où se trouve l'animal, l'air qui sort de l'appareil à potasse, ils le faisaient passer à travers un appareil

(1) Reiset, *Ann. de chim. et de physique* (3), t. LXIX, p. 129, 1863.

(2) Pettenkofer, *Annal. d. Chem. u. Pharm.*, suppl. II. — Voyez à la page 325 ce qui a été dit à propos de la perspiration cutanée et de la théorie du *perspirabile retentum*.

(3) Seegen et Nowak, *loc. cit.* — Ces auteurs avaient principalement en vue d'étudier les échanges gazeux relatifs à l'azote. Leur appareil se distingue surtout par le soin scrupuleux avec lequel on a veillé à la fermeture de *tous* les joints, au moyen de manchons remplis de mercure.

à combustion. Mais Pettenkofer et Voit (1) estiment que les accidents observés par Seegen et Nowak doivent être attribués plutôt au chlore mélangé à l'oxygène employé.

Il arrive parfois, dans l'appareil de Regnault et Reiset, que l'absorption de l'acide carbonique par l'appareil à potasse ne se fait pas assez rapidement et que quelques centièmes d'acide carbonique s'accumulent dans l'air de la cloche. Pour remédier à cet inconvénient, dont l'importance est d'ailleurs médiocre, Pflüger, Hoppe-Seyler, Jolyet et Regnard (2), ont imaginé des dispositifs variés, qui rendent plus facile l'absorption de l'acide carbonique. A. d'Arsonval (3) a construit un appareil du type de celui de Regnault et Reiset, mais exempt des défauts de ce dernier, et enregistrant graphiquement les phases de l'absorption de l'oxygène et du dégagement de l'acide carbonique. L'absorption de l'acide carbonique s'opère à l'aide d'un pulvérisateur à potasse actionné par la vapeur. Laulanié (4) a également construit un appareil sur le type de celui de Regnault et Reiset, avec un *oxygénographe* (voy. aussi l'oxygénographe de Frédéricq (5) et celui de Sigalas (6), et enfin l'appareil de L.-G. de Saint-Martin (7).

Appareil de Pettenkofer et Voit. — Le but principal poursuivi par Pettenkofer, et plus tard par Pettenkofer et Voit, dans la construction de leur appareil, a été de faire respirer le sujet en expérience dans des conditions qui fussent, aussi semblables que possible, aux conditions de la respiration ordinaire, de manière à éviter, autant que possible, toute accumulation des produits nuisibles de la respiration, à l'action desquels Pettenkofer attachait une importance considérable (8).

Le récipient dans lequel se trouve le sujet est une chambre de 12 à 13^{mc} de capacité, et dont la ventilation est assurée par deux pompes aspirantes puissantes, capables de faire passer dans le récipient de 15 à 35^{mc} d'air par heure. La mensuration du volume d'air aspiré est assurée par l'interposition d'un compteur très précis, et l'air ainsi soustrait est remplacé constamment par celui qui pénètre, comme dans une chambre ordinaire, par les joints et les fentes du récipient.

Comme il est impossible de doser par absorption tout l'acide carbonique et toute l'eau contenus dans une masse d'air aussi considérable, on a annexé à l'appareil un système de pompes qui détournent du courant principal une partie aliquote, aussi constante que possible, et ce courant dérivé est dirigé à travers des ballons tarés remplis de ponce sulfurique, pour l'absorption de la vapeur d'eau, puis à travers des tubes de Pettenkofer (9) remplis d'eau de baryte titrée,

(1) Pettenkofer et Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XVI, p. 508, 1880.

(2) Voy. Regnard, *Variations pathologiques des combustions respiratoires*, Paris, 1879, p. 274.

(3) D'Arsonval, *Société de biologie*, 1886 et 1887.

(4) Laulanié, *Arch. de physiol. norm. et path.*, t. XXII, p. 571, 1890.

(5) Frédéricq et Nuel, *Traité de physiol.*, t. I, p. 150.

(6) Sigalas, *Recherches exp. de calorimétrie animale*, Paris, 1890.

(7) L.-G. de Saint-Martin, *Recherches exp. sur la respiration*, Paris, 1893, p. 22.

(8) Voy. p. 325.

(9) Pettenkofer, *Zeitschr. f. analyt. Chem.*, t. I, 1886.

et finalement à travers un compteur à gaz. D'autre part, un second système de pompe emprunte constamment à l'atmosphère qui entoure l'appareil de l'air dans lequel on dose de la même manière l'acide carbonique et l'eau. Dans certains essais, un troisième système de pompes dirige une portion de l'air de la chambre dans un tube à combustion, et de là dans des appareils absorbant l'eau et l'acide carbonique, de façon à déterminer la proportion de gaz combustibles (hydrogène et formène) contenus dans l'air exhalé.

Cet appareil donne des résultats précis en ce qui concerne l'acide carbonique; des expériences de contrôle ont montré que l'erreur est inférieure à 3 p. 100. Le dosage précis de la vapeur d'eau est plus difficile, à cause de l'absorption d'une partie variable de l'eau par les meubles de la chambre (lit, etc.). Enfin la détermination de l'oxygène constitue la partie la plus faible de la méthode, car elle se fait par différence, et c'est par suite sur ce résultat que retombent et s'accumulent toutes les erreurs de l'expérience. Le poids d'oxygène s'obtient en effet en retranchant du poids initial du sujet (augmenté de tous les ingesta directement déterminés) le poids final (augmenté de tous les excreta) (1). Voit (2), Burdon-Sanderson, Arloing (3), Bodländer (4), Paschutin (5), ont fait construire des appareils analogues.

Un grand nombre d'appareils ont été imaginés pour l'étude des *échanges gazeux pulmonaires*. On ne décrira pas ici les appareils classiques de Valentin et Brünner, Andral et Gavarret, etc. On se bornera à la description sommaire de l'appareil très précis et très élégant imaginé par Hanriot et Richet (6).

Appareil de Hanriot et Richet. — Leur procédé repose sur le principe suivant. L'air inspiré doit traverser un compteur à gaz (I) qui mesure son volume. L'air expiré traverse successivement deux compteurs (II et III), entre lesquels est placé un appareil qui absorbe l'acide carbonique. Il est clair que la différence de volume entre les deux compteurs I et III donnera le volume d'oxygène absorbé, et celle qu'accusent les compteurs II et III le volume d'acide carbonique produit. Des expériences de contrôle ont démontré que les compteurs employés permettaient de mesurer plusieurs mètres cubes avec une erreur maximum de 50^{cc}.

L'absorption de l'acide carbonique s'opère en faisant passer les produits expirés dans une large éprouvette, haute de $1^{m},50$, pleine de fragments de verre, et dans laquelle on fait tomber une pluie de lessive de potasse saturée, distribuée au moyen d'un petit tourniquet hydraulique. Un flacon d'eau de baryte interposé à la sortie du cylindre sert à montrer que l'absorption de l'acide carbonique est totale, en même temps qu'il restitue à l'air la vapeur d'eau qu'il a perdue au contact de la lessive saturée. La dissolution de l'acide carbonique dans l'eau des compteurs ne modifie que très peu les résultats. Dans des expé-

(1) Pour la bibliographie relative à la discussion des causes d'erreur, voy. Zuntz, *in Herman's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 124 et 125.

(2) Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XIV, p. 122, 1886.

(3) Arloing, *Arch. de physiol.*, t. XVIII, p. 321, 1886.

(4) A. Bodlander, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XI, p. 522, 1886.

(5) Paschutin, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 375, 1886.

(6) Hanriot et Richet, *Comptes rendus*, t. CIX, p. 435, 1887.

riences de contrôle faites avec des mélanges d'acide carbonique et d'air contenant de 3,022 à 4,533 p. 100 de gaz carbonique, l'erreur fut de 0,0 — 0,116 p. 100 du mélange ou de 0,0 — 2,58 p. 100 de l'acide carbonique.

Un dispositif spécial (1) permet d'enregistrer graphiquement la quantité d'oxygène absorbé et d'acide carbonique éliminé, c'est-à-dire les différences entre les indications des compteurs I et III et II et III.

Pour un grand nombre de méthodes qu'on n'a point eu l'occasion de citer au cours de cet exposé, nous renvoyons le lecteur aux mémoires originaux (2). Notons seulement ici que la technique actuellement en faveur en Allemagne est celle de Zuntz et Geppert. En ce qui concerne les méthodes actuelles, le travail de ces deux savants est fondamental (3).

Signalons, en terminant, la *méthode indirecte* employée par Boussingault. On soumet un animal à la ration d'entretien. On pèse les aliments solides et liquides introduits dans le tube digestif. On pèse d'un autre côté tout ce qu'il perd par les selles et les urines. En retranchant la seconde quantité de la première, on a la perte que l'animal peut faire par la respiration et la peau. Cette méthode peut servir à contrôler les méthodes directes.

§ II. Résultats des expériences de Regnault et Reiset et de Pettenkofer et Voit.

Avant d'étudier les variations que subissent les échanges gazeux sous diverses influences, il convient de donner, par quelques tableaux d'ensemble, une notion générale de la grandeur de ces échanges. Pour cette raison, nous reproduisons ci-après une série de tableaux qui résument les principaux résultats numériques obtenus par Regnault et Reiset, par Reiset et par Pettenkofer et Voit. Le lecteur trouvera en outre, dans les paragraphes suivants, un certain nombre d'autres données numériques.

Dans ces tableaux on désigne, sous le nom de *quotient respiratoire*, le rapport du *volume* d'acide carbonique exhalé au *volume* d'oxygène absorbé, ou, ce qui revient au même, le rapport du volume d'oxygène contenu dans l'acide carbonique exhalé au volume d'oxygène absorbé (4). L'intérêt et la signification de ce quotient ressortiront de la suite de cet exposé.

Voici d'abord le tableau qui résume les résultats de Regnault et Reiset (5). Dans la troisième colonne, l'indication (*a*) signifie qu'il y a eu absorption d'azote, et l'indication (*d*) qu'il y a eu dégagement d'azote. Dans la première colonne on

(1) Hanriot et Richet, *Société de biologie*, 1887, p. 753.

(2) Voy. notamment la méthode Ludwig et de ses élèves : Sczelkow, *Wien. acad. Sitzungsber.*, t. XLV, 1862. — Kowalewski, *Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wiss*, 1866. — Sanders-Ezn, *ibid.*, 1867. — Röhrig et Zuntz, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. IV, p. 57, 1871. — Zuntz, *ibid.*, t. XII, p. 522, 1876. — Pflüger, *ibid.*, t. XVIII, p. 247, 1878. — L'appareil employé par Gréhant et Quinquaud se trouve décrit dans : Quinquaud, *Journal de l'anat. et de la physiol.*, 23e année, p. 327, et *Comptes rendus*, t. CIV, p. 1542, 1887.

(3) Geppert et Zuntz, *Pflüger's Arch.*, t. XLII, p. 189, 1888.

(4) Puisque $CO^2 = 2$ vol., tout comme $O^2 = 2$ vol.

(5) Regnault et Reiset, *loc. cit.*, p. 402-510.

a indiqué entre parenthèses, lorsqu'il y a eu introduction simultanée, sous la cloche, de plusieurs échantillons de la même espèce animale, le nombre d'individus respirant ensemble dans le milieu clos. Signalons encore ce fait, que les expériences sur le canard n'ont porté que sur un seul animal, qui a fort mal supporté le gavage et qui, après avoir dépéri à vue d'œil, est mort quelques jours après la cinquième expérience.

ESPÈCE ANIMALE	ÉTAT ET ALIMENTATION de l'animal	RAPPORT de l'azote à l'oxygène absorbé	QUOTIENT respiratoire	OXYGÈNE ABSORBÉ par l'animal en une heure (en gr.)	OXYGÈNE ABSORBÉ par kilog. d'animal en une heure (en gr.)
Lapins	Carottes.	max. 0,0081 (*d*)	max. 0,950	max. 3,590	max. 1,093
		min. 0,0008 (*d*)	min. 0,849	min. 2,439	min. 0,797
		moy. 0,047 (*d*)	moy. 0,919	moy. 3,035	moy. 0,918
	Pain et avoine.	0,0033 (*d*)	0,997	3,390	0,893
	Inanition.	0,0050 (*d*)	0,674	2,518	0,735
		0,0089 (*d*)	0,707	2,731	0,763
Chiens	Viande.	max. 0,0174 (*d*)	max. 0,752	max. 8,570	max. 1,393
		min. 0,0007 (*d*)	min. 0,740	min. 5,252	min. 1,016
		moy. 0,0066 (*d*)	moy. 0,745	—	moy. 1,183
	Pain et peu de viande.	0,00038 (*d*)	0,913	8,848	1,384
	Inanition.	0,0060 (*a*)	0,724	5,054	0,902
	Graisse de mouton.	0,000	0,694	6,261	1,138
Marmottes (deux)	Éveillées.	0,0141 (*d*)	0,796	3,744	1,198
Id. (une)	Éveillée	0,0047 (*d*)	0,686	2,082	0,774
Id. (la même)	En état de sommeil temp. rect. 12°.	0,0174 (*a*)	0,399	0,111	0,040
Poules	Inanition.	0,031 (*a*)	0,707	1,269	0,846
	Inanition.	0,0098 (*a*)	0,639	1,044	1,100
	Inanition.	0,00019 (*d*)	0,640	1,047	1,177
	Avoine.	max. 0,0117 (*d*)	max. 1,024	max. 2,148	max. 1,440
		min. 0,0022 (*d*)	min. 0,782	min. 1,353	min. 1,057
		moy. 0,0075 (*d*)	moy. 0,927	moy. 1,609	moy. 1,164
	Viande.	0,0185 (*a*)	0,767	1,766	1,070

ESPÈCE ANIMALE	ÉTAT ET ALIMENTATION de l'animal	RAPPORT de l'azote à l'oxygène absorbé	QUOTIENT respiratoire	OXYGÈNE ABSORBÉ par l'animal en une heure (en gr.)	OXYGÈNE ABSORBÉ par kilog. d'animal en une heure (en gr.)
Poules (*suite*)	Viande.	0,00004 (*a*)	0,636	1,332	1,480
	Pain.	0,0149 (*d*)	0,976	1,485	1,494
Canard	Pain et avoine.	0,000	0,892	2,568	1,850
	Fécule et eau.	0,0141 (*a*)	0,776	2,011	1,474
	Viande.	0,0065 (*a*)	0,738	2,617	1,882
	Graisse de mouton.	0,0124 (*a*)	0,623	1,726	1,527
	Inanition.	0,0110 (*a*)	0,693	1,686	1,382
Verdier	Inanition.	0,04 (*a*)	0,760	0,325	13,00
Bec croisé	»	0,00	0,796	0,314	10,97
Moineau	»	0,009	0,795	0,211	9,595
Grenouilles (cinq)	Normales.	0,0009 (*a*)	9,729	0,0181	0,063
Grenouilles (cinq)	Normales.	0,002 (*a*)	0,698	0,0205	0,089
Grenouilles (deux)	Après ablation de poumons.	0,013 (*d*)	0,765	0,0087	0,047
Salamandres (neuf)	En octobre.	0,00	0,824	0,016	0,085
Lézards (trois)	Endormis.	0,233 (?)(*d*)	0,733	0,0017	0,0246
Lézards (deux)	Incomplètement engourdis.	0,0295 (*d*)	0,717	0,0027	0,0646
Lézards (trois)	Très vifs; nourris de lait.	0,0130 (*d*)	0,752	0,0119	0,1916
Hannetons (trente-sept)	—	0,0095 (*d*)	0,825	0,0356	0,962
Vers à soie (dix-huit)	Prêts à filer.	0,01 (*a*)	0,792	0,0357	0,840
Vers à soie (quarante-deux)	Au troisième âge.	0,0133 (*a*)	0,739	0,0468	1,170
Vers à soie (vingt-cinq)	En chrysalide.	0,0075 (*d*)	0,639	0,00508	0,242
Vers de terre (112gr)	—	0,0068 (*d*)	0,776	0,01135	0,1013

Les expériences de Reiset ont été faites sur des moutons adultes de quatre à six ans; sur des veaux de cinq à neuf mois; sur des animaux de l'espèce porcine, verrat de huit mois, verrat de deux ans et grosse truie de deux ans; sur de grosses volailles de ferme, dindons et oies. La température du milieu a varié de 16 à 20°, et la durée des essais entre 10 et 25 heures. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après :

ESPÈCE ANIMALE	ALIMENTATION ET ÉTAT de l'animal	OXYGÈNE absorbé par kilog. et par heure (en gr.)	ACIDE carbonique produit par kilog. et par heure (en gr.)	QUOTIENT respiratoire	AZOTE DÉGAGÉ		FORMÈNE dégagé par kilog. et par heure (en cc.)	HYDROGÈNE dégagé par kilog. et par heure (en cc.)
					par kilog. et par heure (en milligr.)	pour 1.000gr d'oxygène absorbé (en gr.)		
Brebis (66kg)	Paille et pulpes de betteraves ; pas de nourriture pendant l'expérience.	0,490	0,671	0,994	3,38	6,9	20	—
Mouton (65kg)	Mêmes conditions.	0,400	0,538	0,970	2,72	6,8	16	—
Brebis (70kg)	Pas de nourriture pendant l'expérience ; diarrhée et météorisme à la fin.	0,633	0,633	—	55,44	87,6	29	—
La même brebis	Paille et pulpes de betteraves ; pas de nourriture pendant l'expérience.	0,464	0,638	—	4,73	10,2	21,7	—
La même brebis	Pas de nourriture pendant l'expérience.	?	0,515	—	—	20,5	11,4	—
Veau mâle (62kg)	Au pâturage ; pas de nourriture pendant l'expérience.	0,533	0,631	0,861	4,31	8,1	17,8	—
Veau mâle (115kg)	Mêmes conditions.	0,481	0,571	0,863	2,93	6,1	12,6	—
Le même animal	Mêmes conditions.	0,428	0,511	0,869	2,56	6,0	12,1	—
Verrat (135kg)	Consomme pendant l'expérience 2kg,450 de betteraves.	0,391	0,443	0,824	0,51	1,3	—	4,6
Truie (105kg)	Consomme pendant l'expérience 3kg de betteraves.	0,561	0,661	0,855	0,13	0,24	1,0	—
Verrat (77kg)	Consomme 2kg,77 de betteraves pendant l'expérience.	0,469	0,679	1,052	—	—	1,7	2,3
Quatre oies (18kg,4)	Pas de nourriture pendant l'expérience.	0,677	0,649	0,696	4,47	6,6	—	—
Deux dindons (12kg,5)	Pas de nourriture pendant l'expérience.	0,702	0,791	0,777	5,97	8,5	—	—

Parmi les nombreuses déterminations qui ont été faites avec l'appareil Pettenkoffer et Voit, on ne citera ici que celles qui sont relatives à l'homme pris à l'état de veille ou de sommeil, de repos ou de travail, avec détermination simultanée de l'urée excrétée (1). Ces expériences ont eu une durée de 24 heures, et les échanges gazeux du jour et de la nuit ont été mesurés séparément. Dans la première colonne les indications J et N signifient *jour* et *nuit*.

RENSEIGNEMENTS DIVERS	ACIDE carbonique dégagé		VAPEUR d'eau dégagée		OXYGÈNE absorbé		URÉE excrétée		QUOTIENT respiratoire	
I. *Inanition.*										
	gr.		gr.		gr.		gr.			
11 déc. 1866. — Repos. J. . . .	427	738	444	829	450	780	15,9	26,8	0,69	0,69
— — N. . . .	312		385		330		109		0,69	
13 — — J. . . .	—		—		—		—		—	
— — N. . . .	360		428		339		14,7		0,77	
14 — — J. . . .	379	695	463	814	420	743	14,4	26,3	0,66	0,68
— — N. . . .	316		351		323		11,9		0,71	
22 — Travail. J. . .	930	1187	1425	1777	922	1072	11,9	25,0	0,73	0,80
— — N. . .	257		352		150		13,1		1,24	
II. *Alimentation mixte.*										
31 juillet 1866. — Repos. J. . . .	533	912	344	828	235	709	21,5	37,2	1,75	0,94
— — N. . . .	379		484		474		15,7		0,58	
18 déc. 1866. — J. . . .	539	943	534	1009	469	919	17,8	35,4	0,84	0,74
— — N. . . .	404		475		450		17,6		0,65	
27 — — J. . . .	527	930	446	957	418	867	19,2	37,2	0,92	0,78
— — N. . . .	403		511		449		18,0		0,65	
3 août. 1866. — Travail. J. . .	885	1285	1095	2042	295	955	20,1	36,3	2,18	0,98
— — N. . .	400		947		660		16,2		0,44	
29 déc. 1866. — J. . .	828	1134	1035	1412	795	1006	18,9	37,3	0,67	0,82
— — N. . .	306		377		211		18,4		1,06	
III. *Alimentation riche en azote.*										
2 janv. 1869. — Repos. J. . . .	580	1003	696	1110	632	850	23,2	55,8	0,67	0,90
— — N. . . .	423		414		218		32,6		1,41	
4 — — J. . . .	596	1038	644	1207	566	876	31,3	69,7	0,77	0,86
— — N. . . .	442		563		310		38,4		1,04	
IV. *Alimentation exempte d'azote.*										
7 janv. 1867. — Repos. J. . . .	508	839	566	925	523	808	16,5	27,7	0,71	0,75
— — N. . . .	331		359		285		11,2		0,84	
8 — — J. . . .	522		681		551		13,7		0,69	
— — N. . . .	—									
V. *Alimentation mixte.*										
30 janv. 1867. — Repos. J. . . .	396	686	469	896	379	594	20,0	38,6	0,76	0,84
— — N. . . .	290		427		215		18,6		1,01	

(1) *Zitzungsber. d. bayer. Acad. d. Wissensch.*, 10 nov. 1866 et 9 février 1867 ; cité d'après Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 533.

Méthode pour comparer entre eux les échanges gazeux respiratoires dans diverses conditions. — L'expérience montre que les échanges gazeux respiratoires varient non seulement sous l'influence de l'alimentation, du travail musculaire, du repos, etc. — facteurs dont le rôle considérable apparaît à la première inspection des tableaux qui précèdent — mais encore sous d'autres influences très nombreuses qui font sentir leurs effets d'heure en heure, de minute en minute même. L'étude de ces variations ne fournit de chiffres comparables entre eux, en valeur absolue, que si l'on poursuit une série complète d'observations sur un seul et même individu. Zuntz (1) s'est efforcé, dans ces dernières années, de rendre plus facile une telle comparaison. Chez chaque individu les échanges gazeux respiratoires atteignent une *valeur minima constante*, toutes choses égales d'ailleurs, lorsque deux conditions principales sont réalisées : le repos corporel absolu et l'état de vacuité et de repos du tube digestif. Les échanges gazeux sont déterminés de préférence le matin, 12 heures après un repas léger, et le sujet étant couché sur le dos et, s'il est possible, dormant. L'appareil employé par Zuntz est celui qu'il a construit avec Geppert (voy. p. 332). Les résultats sont habituellement exprimés en volumes gazeux, réduits à 0° et 760^{mm} de pression en mercure, et rapportés à 1^{kg} de poids vif et à 1 minute.

Les *valeurs minima pour l'état de jeûne* (*Schwellenwerth, Nüchternwerth*) que l'on a obtenues ainsi pour l'homme sont presque toutes comprises entre (2) :

3^{cc},0 et 4^{cc},5 pour l'oxygène,
2^{cc},5 et 3^{cc},5 pour l'acide carbonique,

et la moyenne de tous les résultats connus est, d'après C. von Noorden, de :

3^{cc},81 pour l'oxygène,
3^{cc},08 pour l'acide carbonique.

Cette constance de la valeur minima à l'état de jeûne, ressort aussi très nettement des expériences de Richet et Hanriot (3) :

	VENTILATION pulmonaire	ABSORPTION d'oxygène	ÉLIMINATION d'acide carbonique	QUOTIENT respiratoire $\frac{Co^2}{O^2}$	ABSORPTION d'oxygène	ÉLIMINATION d'acide carbonique
	En litres et par heure.				En centièmes de l'air expiré	
17 heures de jeûne . .	409	17,4	15,3	0,88	4,2	3,7
24 — — . .	394	16,85	14,15	0,84	4,2	3,55
29 — — . .	401	16,05	14,30	0,89	4,0	3,60
46 — — . .	385	16,9	14,35	0,85	4,3	3,7

(1) Zuntz, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1887, p. 430.

(2) Toutes ces valeurs sont réunies dans : R. Meyer, *Ueber den Sauerstoffverbrauch*, etc. — *Dissert.*, Bonn, 1892.

(3) Richet et Hanriot, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 496, 1888.

Ces résultats fournissent donc une *valeur étalon* à laquelle on peut comparer les résultats obtenus chez divers individus à l'état sain ou pathologique. (Voy. K. Bohland, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1893, n° 18.)

§ III. Variations physiologiques des échanges gazeux respiratoires.

Les facteurs qui font varier les échanges gazeux respiratoires peuvent être groupés sous trois chefs. On étudiera d'abord la respiration dans les divers états de l'organisme (âge, sexe, taille, constitution...), puis les variations produites pas les diverses influences fonctionnelles (rythme respiratoire, alimentation, travail musculaire, sommeil, température du corps, etc.). Ce sont là les variations qui dépendent de l'individu lui-même. Il s'en produit d'autres encore sous des influences extérieures. Ici se place l'étude des variations journalières, des effets de la température extérieure, de la lumière, et surtout de la pression barométrique et de la composition de l'atmosphère. A ce propos on donnera quelques indications relatives à l'action de quelques gaz toxiques sur la respiration.

1. *États de l'organisme.*

Respiration fœtale. — Pour des raisons faciles à comprendre, la respiration fœtale n'a pu être étudiée quantitativement que chez les oiseaux. Pour les mammifères on n'a pu observer que quelques faits isolés. Il paraît certain que chez ces derniers les échanges gazeux, et d'une manière générale les mutations de matière, sont bien moins intenses que chez le nouveau-né et l'adulte. Déjà défendue par Pflüger (1) et appuyée par lui sur des preuves indirectes, cette manière de voir est confirmée nettement par les constatations directes de Cohnstein et Zuntz (2) sur les fœtus de brebis. La différence de pression entre le sang artériel et le sang veineux n'est que de 14,2 à 31,1 (une seule fois de 51,4) millimètres. La vitesse du courant sanguin est aussi très faible, bien inférieure à ce qu'elle est dans des vaisseaux de même calibre chez l'adulte. Le sang artériel est de plus très loin d'être saturé d'oxygène. Enfin Cohnstein et Zuntz calculent que par kilogramme et par minute le fœtus de brebis ne consomme que $0^{cc},3$ à $0^{cc},5$ d'oxygène, tandis que chez la brebis adulte, cette consommation est, d'après Reiset, de $5^{cc},8$ par kilogramme et par minute.

Chez les nouveau-nés la consommation d'oxygène reste encore très faible, et c'est à cette cause qu'il faut rapporter l'étonnante résistance des nouveau-nés des mammifères à la mort par submersion (3).

On possède de nombreuses mesures directes des échanges respiratoires chez

(1) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. I, p. 61.

(2) Cohnstein et Zuntz, *ibid.*, t. XXXIV, p. 173, 1884. — Le lecteur trouvera dans ce mémoire toute la bibliographie relative à cette question. — Voy. plus haut, p. 204, quelques indications sur la technique adoptée par ces auteurs.

(3) Voy. l'ouvrage de P. Bert, *Leçons sur la physiol. comparée de la respiration*, Paris, 1870.

l'œuf de poule dues à Prout (1), Beaudrimont et Martin Saint-Ange, J. Baumgärtner, C. Voit, de Pott et W. Preyer. Ces échanges gazeux portent sur des quantités assez considérables. Dans une expérience de Baumgärtner, la quantité d'oxygène absorbée pendant les 21 jours du développement fut de 1755^{cc},3, et celle de l'acide carbonique exhalé de 1626^{cc},2. On déduit de ces chiffres un quotient respiratoire égal à 0,927, résultat surprenant puisqu'un quotient aussi élevé ne s'observe, chez les animaux adultes, que lorsqu'il y a travail musculaire actif ou alimentation avec des hydrates de carbone. Nous donnons ci-après le tableau toujours cité des résultats de Baumgärtner :

JOURS	DIMINUTION de poids de l'œuf		DÉGAGEMENT D'ACIDE carbonique		ABSORPTION d'oxygène		EXHALATION de vapeur d'eau	
	jusqu'au jour indiqué (en gr.)	pendant le jour indiqué (en gr.)	pour l'œuf entier (en gr.)	pour 1gr d'œuf (en mgr.)	pour l'œuf entier (en gr.)	pour 1gr d'œuf (en mgr.)	pour l'œuf entier (en gr.)	pour 1gr d'œuf (en mgr.)
1	—	0,125	0,009	0,16	0,0074	0,13	0,123	2,25
2	0,161	0,136	0,0115	0,21	0,0089	0,16	0,133	2,5
3	0,696	0,105	0,012	0,24	0,0104	0,21	0,103	2,12
4	0,649	0,126	0,0145	0,23	0,00908	0,14	0,121	1,98
5	1,862	0,232	0,016	0,28	0,0149	0,26	0,230	4,04
6	1,743	0,242	0,020	0,46	0,0165	0,38	0,238	5,31
7	1,570	0,269	0,030	0,55	0,0281	0,51	0,241	4,91
8	1,974	0,093	0,030	0,53	0,0281	0,49	0,091	1,6
9	1,853	0,164	0,048	1,01	0,0360	0,76	0,152	3,23
10	1,605	0,100	0,050	1,01	0,0325	0,66	0,082	1,68
11	2,982	0,080	0,057	1,42	0,0426	1,06	0,065	0,36
12	2,352	0,212	0,0845	1,94	0,0640	1,47	0,192	4,39
13	3,040	0,210	0,122	3,09	0,0969	2,4	0,184	3,39
14	3,924	0,250	0,229	5,77	0,01807	4,5	0,201	5,03
15	6,957	0,134	0,290	7,37	0,2355	5,9	0,079	2,00
16	6,032	0,138	0,341 (?)	8,52 (?)	0,266	6,6	0,063	1,53
17	7,230	0,142	0,393	9,68	0,3037	7,4	0,052	1,30
18	7,420	0,159	0,428	10,12	0,319	7,5	0,050	1,10
19	7,657	0,270	0,485	12,89	0,3718	9,8	0,156	4,10
20	10,479	0,212	0,56	18,93	0,4435	14,9	0,095	3,20
21	poulet éclos		1,008	—	0,7317	—	—	—
	Total des résultats pour les 20 jours d'incubation.							
	10,728		3,2325	84,12	2,5161	62,9	10,0116	246,9

La diminution de poids de l'œuf résulte de l'incubation en elle-même et non du processus de développement, car cette perte de poids est sensiblement la

(1) Prout, *Philos. Trans.*, t. II, p. 377, 1882. — Beaudrimont et Martin Saint-Ange, *Ann. de chim. et de phys.* (3), t. XXI, p. 205, 1847. — J. Baumgärtner, *Der Athmungsprocess im Ei*, Fribourg, 1861. — C. Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XIII, p. 518, 1877. — R. Pott et W. Preyer, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XXVII, p. 320, 1882. — Ce dernier mémoire contient un historique de la question et une critique des méthodes employées.

même pour les œufs fécondés et non fécondés. Pott et Preyer ont constaté, de plus, que cette perte est 6 fois plus forte pour les œufs incubés que pour les œufs non-incubés, et que du milieu de la première semaine au milieu de la dernière elle est sensiblement proportionnelle au temps. La perte quotidienne est en moyenne de 0gr,485, ce qui est contraire aux résultats de Baumgärtner.

Respiration aux divers âges de la vie. — L'influence de ce facteur a été très bien étudiée par Andral et Gavarret (1) et après eux par Scharling (2). En grandeur absolue la quantité d'acide carbonique exalée en 24 heures augmente jusqu'à l'âge de 40 ans environ et diminue ensuite légèrement, comme le montre le tableau suivant d'Andral et Gavarret :

Âge.	Quantité d'acide carbonique exhalé en 24h.
8 ans.	440gr
15 —	765
16 —	949
18 à 20 —	1002
20 à 40 —	1072
40 à 60 —	887
60 à 80 —	808

Mais si l'on rapporte la quantité d'acide carbonique éliminé au poids du sujet, on constate qu'à poids égal l'excrétion d'acide carbonique est deux fois plus forte chez l'enfant que chez l'adulte. Les expériences faites sur des animaux confirment ce résultat.

Sexe. — Les échanges gazeux sont plus actifs chez l'homme que chez la femme, ainsi qu'il ressort du tableau suivant emprunté à Andral et à Gavarret :

	Carbone consommé en une heure.	
	Hommes.	Femmes.
De 8 à 15 ans.	7gr,4	6gr,4
— 15 à 20 —	10 ,8	6 ,6
— 20 à 30 —	12 ,2	6 ,3
— 30 à 40 —	11 ,0	7 ,0
— 40 à 50 —	10 ,5	8 ,1
— 50 à 60 —	10 ,1	7 ,3
— 60 à 70 —	10 ,2	6 ,8

Ces résultats ont été confirmés par Scharling, Lehmann, chez l'homme, et par Samson sur les animaux.

Constitution, taille. — Les individus plus vigoureux absorbent par kilogramme

(1) Andral et Gavarret, *Ann. de chim. et de phys.* (3), t. VIII, 1843.
(2) Scharling, *Liebig's Annal.*, t. XLV, 1843.

de poids vif plus d'oxygène et éliminent plus d'acide carbonique que les individus chétifs.

En ce qui concerne la taille, les expériences de Regnault et Reiset démontrent que l'élimination de l'acide carbonique est en raison inverse de la taille. C'est chez les petites espèces que la respiration est le plus active, phénomène qui est étroitement lié à celui de la calorification. Les petits animaux ayant par rapport à leur poids une surface relativement plus grande, perdent dans le même temps des quantités de chaleur relativement plus considérables. Ils ne peuvent donc maintenir la même température qu'à la condition d'activer leurs phénomènes de combustion et de calorification. Ainsi pour un même poids, un verdier exhale 10 fois autant d'acide carbonique qu'une poule et 20 fois autant qu'une oie. Suivant Letellier une souris exhale par kilogramme et par heure 16gr,71 d'acide carbonique et un cochon d'Inde 2gr,51; un cheval n'expire plus que 0gr,755 de ce gaz pour le même poids et dans le même temps, d'après Boussingault (1).

Cette relation étroite qui existe entre les échanges gazeux respiratoires et la surface de refroidissement des animaux à sang chaud a été surtout mise en lumière par Ch. Richet (2). Voici un tableau emprunté à ce physiologiste et démontrant que si, dans une même espèce (chien), les échanges gazeux par kilogramme de poids vif, diminuent avec le poids total de l'animal, ils restent sensiblement constant si on les rapporte à l'unité de surface du corps :

POIDS DU CORPS (en kilog.)	ACIDE CARBONIQUE exhalé par kilog. et par heure (en gr.)	SURFACE DU CORPS en centimètres carrés	ACIDE CARBONIQUE exhalé par 1.000 centim. carrés de surface (en gr.)
24,0	1,026	9.296	2,65
13,5	1,210	6.272	2,60
11,5	1,380	5.656	2,81
9,0	1,506	4.816	2,81
6,5	1,624	3.920	2,69
5,0	1,688	3.282	2,57
3,1	1,964	2.341	2,71
2,3	2,265	1.926	2,70

Espèce. — Le tableau des résultats obtenus par Regnault et Reiset (voy. p. 334 et 335) sur diverses espèces animales suffit déjà pour montrer que c'est chez les oiseaux que les combustions respiratoires (rapportées au kilogramme de poids vif) sont le plus actives. Viennent ensuite les mammifères, puis les insectes, et en dernier lieu les batraciens (grenouilles) et les sauriens (lézards). On voit au surplus que chez les reptiles l'activité de la respiration peut diminuer dans des proportions énormes sans que la mort s'ensuive. Ch. Richet et P. Rondeau (3) repre-

(1) Cité d'après A. Gautier, *Chimie physiol.*, Paris, 1892, p. 508.
(2) Richet, *Arch. de physiol.*, t. XXII, p. 17, 1890.
(3) Ch. Richet et P. Rondeau, *Soc. de biol.*, 1882, p. 692.

nant et complétant d'anciennes observations de William Edwards, de Cl. Bernard, ont montré que des grenouilles, des sangsues, complètement noyées dans du plâtre, survivent pendant plus de 8 jours. Une tortue, complètement enfermée dans du plâtre, vivait encore quatre mois après.

Voici quelques-uns des résultats obtenus par Pott (1), a qui l'on doit de nombreux dosages de l'acide carbonique produit chez diverses espèces animales :

ESPÈCE ANIMALE	POIDS	ACIDE CARBONIQUE exhalé par kilog. et par heure		TEMPÉRATURE	NOMBRE des essais qui ont fourni la moyenne
	gr.	gr.	cc.	degrés.	
Souris	18,8	6,455	3,282	13-14	2
Souris blanche	13	8,880	4,514	7	1
Rat blanc	80,5	3,518	1,789	7	1
Rat gris	55,5	4,308	2,190	16	1
Taupe	62	2,675	1,360	16	2
Serin	17	9,097	4,625	16-17	2
Moineau	25	7,783	3,957	10-15	2
Jeune carpe	12	0,352	179	13-14	2
Rana temporaria	13,9	0,355	180	19-20	1
Bufo variabilis	15	0,433	220	19-21	2
Lacerta agilis	0,8	3,118	1,585	17-20	3
Bousier	0,32	1,130	574	20-21	2
Larve de hanneton	2,0	0,987	503	16-17	2
Sphinx du troëne (larve)	5,4	2,202	1,119	21	1
— (nymphe)	3,8	1,300	661	19-20	2
Punaise	0,05	2,127	1,081	17-21	2
Escargots	—	0,12-0,278	61-141	15-17	2
Ver de terre	0,8	0,593	302	18-19	1

Nous ajouterons encore quelques données relatives aux oiseaux dues à Ch. Richet (2), et d'autres se rapportant à divers animaux d'eau douce ou de la mer et empruntées surtout au beau travail de Jolyet et Regnard :

(1) Pott, cité d'après Zuntz, *Blutgase und resp. Gaswechsel* in *Hermann's Handb. der Physiol.*, t. IV, 2e partie, p. 145, Leipzig, 1882. — Voy. aussi les observations de S. H. et S. P. Gage sur la respiration aérienne et aquatique des reptiles et des amphibies, les recherches de P. Bert et de Regnard sur la respiration des vers à soie. (S. H. et S. P. Gage, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 353, 1886. — P. Bert, *Soc. de biol.*, 1885, p. 528 et p. 531. — Regnard, *ibid.*, 1890, p. 57.)

(2) Ch. Richet, *Arch. de physiol.*, t. XXII, p. 483, 1890.

ESPÈCE	POIDS DU CORPS (en kilog.)	ACIDE CARBONIQUE par kilog. et par heure (en gr.)	QUOTIENT respiratoire
Oie	2,975	1,490	0,80
Dinde	2,650	1,319	0,71
Poule	1,820	1,665	0,83
Id.	1,500	1,775	0,83
Canard	1,740	2,270	0,74
Pigeon	0,325	3,360	0,79
Chardonneret	0,0215	12,582	0,71

On voit se vérifier ici encore cette loi générale d'après laquelle les combustions rapportées à l'unité de poids sont beaucoup plus actives chez les petits animaux que chez les gros. Pour de grands oiseaux l'excrétion d'acide carbonique, rapportée à l'unité de surface (1000 centimètres carrés), oscille entre 0gr,92 et 1gr,94. Pour les petits oiseaux (d'un poids moyen de 22gr), cette valeur est beaucoup plus élevée (3gr,22), ce que Ch. Richet attribue aux mouvements très actifs de ces animaux.

La *respiration des poissons* (1) dont le mécanisme n'a été expliqué que vers 1840 par Flourens, a été étudiée de bonne heure par Spallanzani, Humboldt et Provençal, Beaumert, et plus près de nous par Jolyet et Regnard (2), à l'aide d'une méthode à la fois ingénieuse et élégante. Nous donnons ci-après les résultats qu'ils ont obtenus avec un certain nombre de poissons et d'autres animaux d'eau douce ou salée (3) :

(1) On sait que les poissons introduisent par la bouche l'eau aérée et l'expulsent par les branchies, dont les franges richement vascularisées flottent dans le courant d'eau. Si les poissons meurent à l'air, ce n'est pas par suite de la dessiccation des branchies, mais bien parce que les mouvements respiratoires ne parviennent plus à vaincre l'adhésion des lames branchiales qui restent collées les unes aux autres et ne reçoivent plus d'oxygène. — Pour les divers mécanismes de la respiration chez les animaux inférieurs et la bibliographie afférente, voy. P. Bert, *Leçons sur la physiol. comp. de la respiration*, Paris, 1870.

(2) Jolyet et Regnard, *Arch. de physiol.* (2), t. IV, p. 44, 1877.

(3) On n'abordera pas ici les problèmes si intéressants que soulève l'étude de la composition des gaz contenus dans la vessie natatoire des poissons. Le lecteur trouvera un résumé de cette question en même temps que la relation d'expériences nouvelles dans un travail récent de Hüfner (*Du Bois-Reymond's Ach. f. Physiol.*, 1892, p. 54).

ESPÈCE ANIMALE	POIDS de l'animal	TEMPÉRATURE	OXYGÈNE absorbé (par kilog. et par heure)	ACIDE carbonique exhalé (par kilog. et par heure)	QUOTIENT respiratoire
ANIMAUX D'EAU DOUCE					
1. *Poissons.*	gr.		cc.	cc.	
Cyprin. auratus	33 - 40	12	45,8	32,7	0,715
— —	85	2	14,8	—	—
— —	85	30	147,8	—	—
— phoxinus	5	16	140,0	120,4	0,86
— tinca	222	14	55,7	36,7	0,66
Cobitis fossilis	43 - 61	9 - 12	31,8	32,2	1,01
Muræna anguilla	51	14	40,5	32,0	0,79
2. *Batraciens.*					
Axolotl	42	11,5	45,2	25,3	0,56
3. *Crustacés.*					
Astacus fluviatilis	31	12,5	38,0	32,7	0,86
Gammarus pulex	?	12,5	132,0	95,0	0,72
4. *Annélides.*					
Hirudo officinalis	2,2	13,5	22,98	15,9	0,69
— — (1)	—	13	39,70	35,7	0,90
ANIMAUX MARINS					
1. *Poissons.*					
Mullus	390	15	171	147	0,86
Sparus auratus	75	19	142	90,9	0,64
Trigla hirondo	350	15	94,5	68	0,71
Muræna conger	545	13	59,8	43	0,72
Pleuronectes solea	185	14	73,5	59,5	0,81
Squalus catulus	—	—	54,5	52,4	0,83
Syngnatus	10,5	—	89,9	76,4	0,85
2. *Crustacés.*					
Palemon squilla	—	19	125	103,8	0,83
Cancer pagurus	470	16	107,0	89,9	0,84
Homarus vulgaris	315	15	68,0	54,4	0,80
Palinurus quadricornis	520	15	44,2	38,9	0,80
3. *Mollusques.*					
Octopus vulgaris	2310	15,5	44,1	37,9	0,86
Cardium edule (2)	10	15	14,8	12,4	0,84
Mytilus edulis (2)	25	14	12,2	9,3	0,76
Ostrea edulis	50	13,5	13,4	10,6	0,79
4. *Zoophytes.*					
Asteracanthion rubens	—	19,0	32	25,3	0,79

(1) Les mêmes animaux, 5 jours après qu'ils s'étaient remplis par succion sur un chien.
(2) Pesés avec leurs coquilles ; si l'on rapporte les combustions au poids net, l'activité respiratoire égale à peu près celle d'*Octopus*.

On remarquera qu'ici encore les combustions sont, à poids égal, plus actives chez les petits animaux que chez les grands. L'état de digestion exerce en général une influence très considérable (voy. l'expérience sur la sangsue). Les échanges augmentent aussi très fortement à mesure que la température s'élève (voy. les trois expériences sur le cyprin doré à 2° — 12° et 30°).

2. *Influences fonctionnelles.*

Nombre et profondeur des respirations. — Lorsque le nombre des respirations augmente tout en conservant la même profondeur — le volume de chaque inspiration restant par exemple d'un demi-litre environ — la quantité d'acide carbonique excrété augmente d'abord, mais pas dans la même proportion que le nombre des respirations. Il suit de là que la proportion relative de l'acide carbonique dans l'air décroît, tandis que la quantité absolue s'accroît. C'est ce qui ressort nettement du tableau que voici :

NOMBRE de respirations par minute	QUANTITÉ D'AIR EXPIRÉ en centimètres cubes	QUANTITÉ D'ACIDE carbonique expiré en centimètres cubes	ACIDE CARBONIQUE p. 100^{vol} d'air expiré
12	6.000	258	4,3
24	12.000	420	3,5
48	24.000	744	3,1
96	48.000	1.392	2,9

Lorsqu'à fréquence égale des respirations (12 par minute), on augmente leur profondeur, la quantité absolue d'acide carbonique augmente, mais pas dans la même proportion que la profondeur.

QUANTITÉ D'AIR EXPIRÉ en centimètres cubes	ACIDE CARBONIQUE EXPIRÉ en centimètres cubes	ACIDE CARBONIQUE p. 100^{vol} d'air expiré
500	21	4,3
1.000	36	3,6
1.500	51	3,4
2.000	64	3,2
3.000	72	2,4

Ces résultats établis par Vierordt, Lossen, Speck, Berg, Becher, ont été confirmés par Ch. Richet et Hanriot (1), qui ont montré que lorsqu'on augmente volontairement la ventilation pulmonaire, on excrète d'abord de grandes quantités d'acide carbonique pour revenir bientôt (après 15 ou 20 minutes) au taux normal, qui chez l'homme est de 0^{gr},600 à 0^{gr},650 par kilogramme et par heure.

(1) Ch. Richet et Hanriot, *Comptes rendus*, t. CIV, p. 1329.

Il en est de même, mais en sens inverse, si la ventilation des poumons est diminuée. — Les mêmes remarques s'appliquent à la consommation d'oxygène.

On a déjà étudié précédemment (p. 301) l'influence exercée par la durée de la pause respiratoire.

Alimentation. — Pendant l'*inanition* il se produit une diminution notable de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique produit. C'est ce que démontrent nettement les expériences de C. Schmidt (1) sur le chat inanitié et celles de Boussingault sur la tourterelle, et enfin les observations déjà décrites de Regnault et Reiset sur divers animaux et celles de Pettenkofer et Voit sur l'homme. Ainsi sur un chat soumis à un jeûne absolu de 18 jours, C. Schmidt a observé au premier jour une absorption de 48gr,20 d'oxygène avec élimination de 50gr,96 d'acide carbonique, et au dernier jour une absorption de 22gr,12 d'oxygène avec une élimination de 22gr,26 d'acide carbonique. Le quotient respiratoire fut, comme dans les expériences de Regnault et Reiset, de 0,765.

Chez le jeûneur Cetti, observé à Berlin en 1887 (2), la quantité d'acide carbonique atteignit rapidement un minimum auquel elle se maintint d'une façon très constante et qui fut même parfois un peu dépassée. La consommation d'oxygène fut du 3e au 6e jour de jeûne de 3cc,6 par kilogramme et par minute, et du 9e au 11e jour, de 4cc,75 (voy. p. 339). En grandeur absolue les échanges respiratoires de tout l'individu diminuèrent lentement, mais moins vite que le poids du corps. Le quotient respiratoire qui était avant le commencement de l'expérience de 0,74, tomba au 2e jour à 0,68, au 3e à 0,65 et oscilla ensuite entre 0,66 et 0,68. D'après Posaschny (3) la quantité d'eau expirée tombe (chez les animaux) à la moitié ou aux deux tiers de la valeur normale dès les premiers jours de jeûne, et elle se maintient ensuite à ce taux jusqu'aux derniers jours qui précèdent la mort. Mais si l'on rapporte la perte d'eau au poids du corps, on constate que cette perte va en augmentant surtout vers la fin (4).

En ce qui concerne *la nature de l'alimentation*, on sait depuis les expériences de Regnault et Reiset que chez les carnivores le quotient respiratoire est plus faible que chez les herbivores, c'est-à-dire que pour une même quantité d'oxygène consommée les premiers exhalent moins d'acide carbonique que les seconds. Ce fait tient à la présence, dans les éléments d'origine végétale, de grandes quantités d'hydrates de carbone et d'acides végétaux (acides maliques, tartriques, etc...). En effet, dans les hydrates de carbone l'oxygène contenu dans la molécule suffit pour transformer tout l'hydrogène en eau, et par suite tout l'oxygène venu du dehors sert à brûler le carbone du composé et se retrouve à l'état d'acide carbonique. Pour de tels composés le quotient respiratoire devient égal à l'unité. Pour les acides végétaux, tels que l'acide succinique, malique, tartrique, où la quantité d'oxygène contenue dans la molécule suffit à oxyder non seulement tout l'hydrogène, mais encore une partie du carbone, il se pro-

(1) Bidder et Schmidt, *Die Verdauungssäfte*, etc. Leipzig, 1852, p. 292, 318, etc.

(2) Zuntz et Lehmann, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1887, n° 24.

(3) Posaschny, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 378, 1887. — Voy. aussi : Sadowen, *ibid.*, t. XVIII, p. 280, 1888. — Grandis, *Atti della R. Acad. d. Lincei; Mem.*, t. V, p. 489, 1890.

(4) Sur l'absorption d'azote pendant l'inanition, voy. p. 315, 316 et 334, 335.

duit (en volume) plus d'acide carbonique qu'il n'a fallu fournir d'oxygène, et le quotient respiratoire calculé devient supérieur à l'unité (1). Pour les graisses, au contraire, et pour les albuminoïdes, l'oxygène introduit sert non seulement à oxyder le carbone, mais encore à former d'autres produits (eau, urée, etc.). Pour 2 volumes d'oxygène (O^2) introduit, il reparaît donc moins de 2 volumes d'acide carbonique (CO^2), et le quotient respiratoire tombe au-dessous de l'unité. On peut calculer que pour la graisse humaine il est d'environ 0,7 et pour l'albumine de 0,75 à 0,81.

Ainsi s'explique pourquoi Regnault et Reiset ont trouvé pour la poule nourrie de grains un quotient respiratoire beaucoup plus fort (0,871) que pour le même animal nourri de viande (0,627). C'est pour la même raison que l'on voit dans l'inanition, qui fait de tout être un carnivore, le quotient respiratoire devenir plus faible qu'avec une alimentotion mixte (voy. plus haut les expériences sur Cetti). On comprend enfin pourquoi, après une alimentation très riche en féculents ou en glucose, Richet et Hanriot (2) ont vu chez l'homme le quotient respiratoire atteindre et dépasser (3) l'unité. Voici quelques-uns des chiffres obtenus par ces auteurs chez un même sujet (4) :

	Quotient respiratoire.
Inanition pendant 17 heures	0,88
— 24 —	0,84
— 29 —	0,89
— 46 —	0,85
Alimentation avec de la viande	0,73
— du lard	0,73
— du jaune d'œuf	0,76
— des pommes de terre	0,93
— du glucose	1,03

C. von Norden (5) admet qu'à l'état normal le quotient respiratoire tend chez l'homme vers les valeurs que voici :

Pour une alimentation hydrocarbonée	vers 1
— azotée	vers 0,73
— riche en graisse	vers 0,7

On montrera, dans la dernière partie de cet ouvrage, comment la considération de cette grandeur fournit une méthode pour l'étude des échanges nutritifs sous diverses influences.

(1) Ainsi il vient respectivement pour le glucose et l'acide malique :

$$C^6H^{12}O^6 + \underset{12\ vol.}{6\,O^2} = 6\,H^2O + \underset{12\ vol.}{6\,CO^2}$$

$$C^4H^6O^5 + \underset{6\ vol.}{3\,O^2} = 3\,H^2O + \underset{8\ vol.}{4\,CO^2}$$

Cette question sera reprise à propos de l'étude des mutations de matière.

(2) Ch. Richet et Hanriot, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 496, 1888.

(3) Sans doute parce qu'il se forme de la graisse aux dépens du glucose. (Voy. Hanriot, *Compt. rend.*, t. CXIV, p. 371, 1892 et la dernière partie de cet ouvrage).

(4) Ch. Richet et Hanriot, *ibid.*, p. 419.

(5) C. von Noorden, *Patholog. des Stoffwechsels*, Berlin, 1893, p. 93.

Pendant *la digestion*, et notamment 3 à 4 heures après le repas, la ventilation pulmonaire est activée. L'absorption d'oxygène et l'excrétion d'acide carbonique s'accroissent (1), mais celle-ci plus que celle-là, si bien que le quotient respiratoire augmente (Richard et Hanriot).

L'influence qu'exercent sur la respiration diverses substances tels que l'alcool, les alcaloïdes, etc., sera étudiée en même temps que l'influence de ces corps sur l'ensemble des échanges nutritifs.

Travail musculaire et repos. — Le travail musculaire active les décompositions intra-organiques et augmente l'élimination d'acide carbonique, ce que l'on pouvait prévoir *a priori*, l'énergie dépensée en dehors par le fait du travail musculaire provenant de l'énergie chimique libérée par la décomposition des matériaux organiques dont dispose l'être vivant. Déjà Lavoisier avait nettement observé qu'un animal absorbe d'autant plus d'oxygène et exhale d'autant plus d'acide carbonique que le travail mécanique qu'il accomplit dans un temps donné est plus grand. Il observa qu'un homme à jeun et au repos absorbait par heure 24 litres d'oxygène et que le même individu, faisant à jeun en 15 minutes un certain travail, consommait dans le même temps 63^{lit},5 d'oxygène. Ces résultats furent confirmés par Séguin, Scharling, Hoffmann, Vierordt, E. Smith, Pettenkofer et Voit, Sczelkow, Ludwig, Richet et Hanriot, pour les mammifères, par Treviranus et Newport pour les insectes.

Le tableau de Pettenkofer et Voit, à la page 338, contient des preuves numériques nombreuses de cette loi. On y constate en outre ce fait que le travail musculaire augmente le quotient respiratoire, c'est-à-dire que la quantité excédante d'acide carbonique produite par le fait du travail est plus forte que l'excès d'oxygène introduit, ce qui tendrait à démontrer qu'une partie de l'énergie dépensée au dehors par le travail provient de décompositions chimiques qui se sont accomplies sans intervention de l'oxygène [(A. Gautier). Il semble que de telles décompositions ne se produisent que lorsque le travail musculaire est poussé jusqu'à la fatigue excessive ; et que l'apport d'oxygène est devenu insuffisant par rapport au travail imposé au muscle. C'est ce qui arrive souvent dans des expériences de laboratoire où le travail exécuté est imposé à un groupe très restreint de muscles (par exemple dans le soulèvement d'un poids à l'aide d'un bras). Dans une série d'expériences faites avec l'ergostat de Gärtner, A. Lœwy (2) a constaté que pendant le travail les combustions se font comme pendant le repos, à en juger du moins d'après la fixité du quotient respiratoire. Ce n'est que lorsque l'apport d'oxygène devient insuffisant que l'on voit le quo-

(1) Voy. dans Gorup-Besanez (*Chimie physiol.*, traduite par Schlagdenhauffen, Paris, Dunod 1880, t. II, p. 283) les courbes d'excrétion de l'acide carbonique. — Cette augmentation des échanges gazeux est attribuée par les uns (Speck, Zuntz et von Mering) au travail mécanique de la digestion, par d'autre (Fick) à la circulation des matériaux combustibles fournis par la digestion et principalement de l'albumine. Voy. pour cette discussion le travail de Magnus-Levy. (*Pflüger's Arch.*, t. LV, p. 1, 1893.)

(2) A. Lœwy, *Pflüger's Arch.*, t. XLI, p. 405, 1891. — Voy. aussi Zuntz u. Katzenstein, *Du Bois-Reymond's Archiv.*, 1890, p. 367.

tient augmenter de valeur et dépasser même l'unité, ainsi que l'ont observé Richet et Hanriot (1).

Sommeil, hibernation. — L'influence du sommeil sur les échanges respiratoires apparaît très nettement si l'on examine les résultats de Pettenkofer et Voit, à la page 338. On voit que le sommeil diminue notablement l'excrétion d'acide carbonique. Un homme éliminant le jour 427gr d'acide carbonique n'en donne pendant la nuit que 312gr. L'écart est encore plus fort lorsque le sommeil est précédé de travail musculaire. Ainsi le même individu fournit dans ces conditions 930gr d'acide carbonique le jour (avec travail) et 257 la nuit. Les mêmes auteurs avaient constaté dans un certain nombre d'expériences que pendant le sommeil, en même temps que l'exhalation d'acide diminue, l'absorption d'oxygène augmente, et ils avaient conclu qu'une partie de l'oxygène absorbé pendant le sommeil s'emmagasine dans l'organisme pour être ensuite utilisé pendant l'état de veille. Mais dans leurs expériences ultérieures, ils n'ont plus observé les mêmes résultats (2). D'ailleurs on sait que le point faible de la méthode de Pettenkofer et Voit est précisément la détermination de l'oxygène. Néanmoins plus récemment, L. de Saint-Martin (3) a constaté chez la tourterelle que pendant la nuit l'exhalation d'acide carbonique est diminuée de 1/5e, tandis que l'absorption d'oxygène n'est abaissée que de 1/10e seulement.

Un tel emmagasinement d'oxygène paraît se produire chez les animaux hibernants. Sacc (4), de Neuchâtel avait déjà observé que les marmottes, dans l'état de torpeur complète, augmentent souvent de poids d'une manière très sensible. D'autre part Regnault et Reiset ont constaté que, pendant le sommeil, ces animaux absorbent de l'azote, qu'ils absorbent un volume d'oxygène bien plus considérable que le volume d'acide carbonique exhalé. Le tableau de la page 334 montre en effet que de l'état de veille à l'état de sommeil le quotient respiratoire passe de 0,686 à 0,399. En valeur absolue on voit la quantité d'oxygène consommée par heure et par kilogramme de l'animal tomber de 0gr,774 à 0gr,04, quand on passe de l'état de veille à l'état de sommeil (5). Le même ralentissement a été constaté par Delsaux (6) chez la chauve-souris (*Plecotus auritus* et *Vespertilio murinus*) et par Marès (7) chez *Spermophilus citillus* (8).

Ajoutons que, d'après Rubner (9) et Lœwy (10), l'influence du sommeil ordinaire

(1) Richet et Hanriot, *Comptes rendus*, t. CIV, p. 1865 et t. CV, p. 76. — Sur les relations entre le travail musculaire et la ventilation pulmonaire, voy. la première de ces deux notes.

(2) Pettenkofer et Voit, *Liebig's Annal.*, t. CXLI, p. 295, 1867, et Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XIV, p. 122.

(3) L. de Saint-Martin, *Comptes rendus*, t. CV, p. 1124, 1887, et *Comptes rendus de la Soc. de biolog.*, 1887, p. 787. — Dastre, *ibid.*, p. 788. — Voy. aussi Lewin, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XVII, p. 71, 1881.

(4) Cité par Regnault et Reiset, *Ann. de chim. et de phys.* (3), t. XXVI, p. 435, 1849.

(5) Regnault et Reiset, *Ann. de chim. et de phys.* (3), t. XXVI, p. 438 et 441, 1849.

(6) Delsaux, *Travaux du laboratoire de L. Frédéricq*, t. I, p. 59; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 328, 1887.

(7) Marès, *Mém. de la Soc. de biol.*, 1892, p. 313.

(8) Hamster, petit rongeur de la famille des écureuils.

(9) Rübner, *Beiträge zur Physiologie; Festschr. f. Ludwig*, 1887, p. 259; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 356.

(10) Lœwy, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1891, p. 434. — Le lecteur trouvera dans ce travail des indications bibliographiques très abondantes sur cette question du sommeil.

sur les échanges gazeux serait due uniquement au repos musculaire. Lorsqu'à l'état de veille, on s'applique à exclure tout mouvement musculaire, on obtient des résultats identiques à ceux qui correspondent à l'état de sommeil chez le même individu.

Travail intellectuel. — Le travail intellectuel ne paraît pas avoir d'influence sur la grandeur des échanges respiratoires, ou du moins si une telle influence existe, ses effets échappent à nos moyens de recherches. Et cependant nos méthodes sont si sensibles que l'effet de mouvements musculaires très légers (mouvements légers des doigts, mouvements de la main tournant les pages d'un livre) provoquent aussitôt une augmentation de la quantité d'oxygène consommé (1).

Menstruation et grossesse. — Tandis que chez l'homme, la quantité de carbone brûlée par heure, qui est à l'époque de la puberté de 8gr environ, monte chez l'adulte à 12gr, chez la jeune fille non réglée, au contraire, où elle est de 6gr environ, elle n'augmente pour ainsi dire pas, à l'époque du passage à l'état adulte. Ce n'est qu'au moment de la ménopause qu'une augmentation très notable se manifeste (Andral et Gavarret). Cette différence si remarquable ne peut être due qu'à l'écoulement menstruel. La grossesse qui le supprime accroît aussi la quantité d'acide carbonique exhalé.

Chez la souris, Oddi et Vicarelli (2) ont constaté, pendant la gestation, une augmentation considérable de l'acide carbonique produit et de l'oxygène absorbé. Ces auteurs admettent qu'au point de vue de la nutrition générale, cette période est caractérisée par une consommation prédominante d'hydrates de carbone, les matériaux azotés étant employés au développement du fœtus.

Température extérieure et température du corps. — Lorsque la température du milieu extérieur s'abaisse, ou, ce qui revient au même, lorsque l'être vivant est brusquement privé de ses moyens extérieurs de protection (habits, poils), c'est d'abord une régulation d'ordre purement nerveux qui entre en jeu. Sous l'influence des impressions nerveuses périphériques les vaisseaux de la peau se contractent, une moindre quantité de sang est envoyé à la périphérie, et la perte de chaleur par rayonnement, conductibilité ou évaporation est de la sorte diminuée. Ce mécanisme est si parfait que des refroidissements modérés, produits par de l'air frais, de l'eau fraîche, restent pendant un temps très long (une demi-heure et même plusieurs heures) sans action sur la grandeur des combustions respiratoires. C'est ce qui ressort très nettement des expériences de Lœwy (3) sur l'homme, et celles de Rubner (4).

Lorsque le refroidissement s'accentue, cette compensation devient insuffisante, et un autre mécanisme compensateur intervient, qui est celui des contractions

(1) Speck, *Arch. f. exp. Path.*, t. XV, p. 81, 1882.

(2) Oddi et Vicarelli, *Centralblatt.*, *f. Physiol.*, t. V, p. 602, 1891.

(3) Lœwy, *Pflüger's Arch.*, t. XLVI, p. 189, 1889. — Voy. aussi Speck, *Physiol. d. menschl. Athems*, Leipzig, 1892.

(4) Rubner, *Arch.*, *f. Hygiène*, t. XI, nos 2 et 3, 1891.

musculaires involontaires ou volontaires. Ch. Richet (1) surtout a insisté très fortement sur l'importance des frissons, du tremblement musculaire dans le phénomène de la résistance au froid. Sitôt que le frisson s'installe, mais pas avant, on voit la consommation d'oxygène et l'exhalation d'acide carbonique s'élever. Ce fait nettement observé par Voit, Lœwy (2), tend à démontrer que dans la régulation de la température chez l'homme, l'action *directe* du froid sur l'intensité des combustions respiratoires est nulle ou d'importance très secondaire, et que cette action ne s'exerce que par l'intermédiaire des contractions musculaires qui souvent ne sont que fibrillaires et passent inaperçues.

En ce qui concerne la grandeur de cette action, elle est très considérable. Lœwy a observé chez l'homme, au moment où s'installe le frisson, une augmentation de 100 p. 100 et au delà, dans les combustions respiratoires. Chez le lapin Laulanié (3) a obtenu les résultats que voici :

ÉTAT DE L'ANIMAL	OXYGÈNE absorbé (par kilog. et par heure)	ACIDE carbonique exhalé (par kilog. et par heure)	CHALEUR produite (par kilog. et par heure)	QUOTIENT respiratoire
	litres	litres	calories	
Normal	0,613	0,587	4,006	0.957
Tondu et nu	1,173	1,032	6,079	0,879
Tondu et enveloppé dans une couverture	1,045	1,018	5,676	0,974
Tondu et enveloppé dans de la ouate	0,712	0,672	4,727	0,943
Tondu et nu	1,052	0,985	5,587	0,931

On voit que le quotient respiratoire est abaissé par le fait de la tonte, l'absorption de l'oxygène étant, surtout dans les premiers moments, plus fortement augmentée que l'exhalation d'acide carbonique.

En résumé, lorsque la température extérieure s'abaisse et que l'animal à sang chaud subit des pertes de chaleur plus considérables, les combustions respiratoires sont augmentées, et la température est maintenue constante ou ne s'abaisse que transitoirement pour remonter rapidement à la normale.

Lorsqu'au contraire la perte de chaleur subie par l'organisme est intense et prolongée, la température du corps s'abaisse fortement (par exemple jusqu'à 26° chez le chien), tous les processus vitaux faiblissent, la consommation d'oxygène (et l'exhalation d'acide carbonique) au lieu de s'accentuer comme dans le refroidissement modéré, baissent peu à peu.

Corrélativement on voit la quantité d'oxygène du sang artériel augmenter, en même temps que la fréquence des respirations, lorsque le refroidissement ne

(1) Ch. Richet, *La Chaleur animale*, Paris, 1889.

(2) Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XIV, p. 57, 1878. — Lœwy, *loc. cit.*

(3) Laulanié, *Mém. de la Soc. de biol.*, 1892, p. 19.

tombe pas au-dessous de 28 à 30°. D'autre part le sang veineux devient plus noir, moins riche en oxygène, par suite de l'exagération des combustions. Plus tard, lorsque la température s'abaisse encore, on voit la richesse du sang artériel en oxygène s'accroître, en même temps que le sang veineux s'artérialise, sans doute à cause de la dépression profonde des combustions respiratoires (1).

Lorsqu'on augmente artificiellement la température du corps (bains d'eau chaude ou d'air chaud), on constate une augmentation de la proportion d'acide carbonique exhalé et d'oxygène absorbé (2). Ainsi chez deux chiens (3) chez lesquels la température du corps fut portée, au moyen de bains chauds, respectivement de 38°,5 à 41°,5 et à 41°,2, la consommation d'oxygène, pendant 10 minutes, monta de 387^{cc} à 774^{cc} et de 1224^{cc} à 1776, et l'exhalation d'acide carbonique fut portée, pendant le même temps, de 2^{gr},17 à 2^{gr},75 et de 2^{gr},24 à 2^{gr},60 (Quinquaud). Mais cette action ne paraît être sensible que si la variation de température est notable. Chez l'homme, à la suite de bains chauds de 1/4—1/2 heure, à 38°,5 — 39°,5 et après une augmentation de la température corporelle de 0°,5 Speck (4) n'a pu observer aucune action sensible sur les combustions respiratoires.

Si la température du corps dépasse 42 à 42°,5 l'exhalation d'acide carbonique retombe, en même temps qu'apparaissent des accidents graves, puis mortels [Litten (5), Quinquaud].

Cet accroissement des combustions respiratoires sous l'influence d'une élévation modérée de la température du corps est démontré indirectement par l'étude du gaz du sang. Chez des chiens dont la température avait été élevée au moyen de bains chauds jusqu'à 40°,8 — 42°, Quinquaud a vu la différence entre l'oxygène du sang artériel et celui du sang veineux monter de 6,7 — 8,7 p. 100 (avant le bain), à 10 et 15 p. 100 (après le bain). Il convient, bien entendu, dans l'interprétation de ces expériences, de tenir compte de l'activité plus grande de la ventilation pulmonaire.

Cette influence de la température apparaît aussi très nettement chez les animaux hibernants. Les expériences de Regnault et Reiset rapportées plus haut en donnent une preuve suffisante.

Chez les animaux à sang froid, on voit également les combustions respiratoires croître très nettement avec la température. Cette relation de dépendance, déjà constatée par Marchand, Moleschott, ressort très nettement des recherches faites par Schulz (6) sous la direction de Pflüger. Ainsi pour une température du corps de 1°, la grenouille produit par kilogramme et par heure 0^{gr},0084 d'acide carbonique, tandis qu'à 33 — 35° cette production s'élève à 0^{gr},6696, par kilogramme et par heure, et atteint par conséquent celle de l'homme à 37°.

(1) Voy. à ce sujet le travail très étendu de Quinquaud, *Journ. de l'anat. et de la physiol.*, 23e année, p. 327, et *Comptes rendus*, t. CIV, p. 1542, 1887.

(2) Lehmann, *Arch. f. path. Anat.*, t. LVIII, p. 92, 1873. — Erles, *Inaug.-Dissert.*, Königsberg, 1875. — Quinquaud, *loc. cit.*

(3) Quinquaud, *loc. cit.*

(4) Speck, *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, t. XXXVII, p. 107, 1885.

(5) Litten, *Arch. f. path. Anat.*, t. LXX, p. 1, 1876.

(6) Schulz, *Inaug.-Dissert.*, Bonn, 1877, et *Pflüger's Arch.*, t. XIV, p. 78, 1877.

Saignées. — Chez le lapin la saignée faite pendant la digestion abaisse, d'après Frédéricq, la quantité d'oxygène consommé, en moyenne de 642 à 579^{cc} par kilogramme et par heure. Lorsque l'animal est à jeun, on constate que la consommation d'oxygène baisse immédiatement après la saignée, mais se relève bientôt pour atteindre, et même dépasser, la valeur primitive. Le quotient respiratoire ne varie pas sensiblement. La thermogénèse est augmentée chez l'animal à jeun, et diminue chez l'animal en digestion (1). Cette diminution de combustions immédiatement après la saignée ne paraît pas être un phénomène constant. Chez le lapin, Finkler (2) a constaté que la soustraction du tiers de la masse sanguine laisse intacts durant les premières heures les échanges gazeux respiratoires. Lukjanow (3) a même observé immédiatement après la saignée une augmentation de 10,9, de 10,5 p. 100 (chez le rat), et de 10,6 p. 100 (chez le chien) dans la consommation de l'oxygène; mais le taux normal se rétablit dès le lendemain. Tel est aussi le résultat des premières expériences faites sur ce point et qui sont dues à Bauer (4). On reviendra sur cette question à propos de l'influence des états anémiques sur les échanges respiratoires.

3. *Influences extérieures.*

Variations journalières. — Ces variations se produisent sous l'influence combinée des repas, du repos ou du travail musculaire, et sans doute aussi de la lumière ou de l'obscurité. Elles ont été étudiées par Speck (5), Vierordt (6), Berg (7), Richet et Hanriot (8). Le tableau suivant, emprunté à Vierordt, montre quelle est l'étendue de ces variations :

(1) L. Frédéricq, *Travaux du labor. de Frédéricq*, t. 1, p. 133 (avec une bibliographie complète des travaux antérieurs). — *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 377, 1887.

(2) Finkler, *Pflüger's Arch.*, t. X, p. 368, 1875.

(3) Lukjanow, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 336, 1883.

(4) Bauer, *Zeitschr. f. Biol.*, t. VIII, p. 567, 1872.

(5) Speck, *Unters. üb. Sauerstoffverbranch und Kohlensäureathmung des Menschen*, Cassel, 1871. — Le même, *Arch. f. exp. Path.*, t. II, 405, 1874, et t. XII, p. 1, 1880.

(6) Vierordt, *Wagner's Handwörterb. d. Physiol.*, t. II, p. 883.

(7) Berg, *Einfluss d. Athembewegungen auf die Ausscheidung der Kohlensäure*, Dorpat, 1869.

(8) Richet et Hanriot, *loc. cit.*

HEURES	NOMBRE de respirations par minute	VOLUME d'une expiration	AIR EXPIRÉ par minute	ACIDE carbonique expiré par minute	ACIDE carbonique dans l'air expiré en centièmes
		en centimètres cubes à 37° et 758^{mm}			
9	12,1	503	6090	264	4,32
10	11,9	529	6295	282	4,47
11	11,4	534	6155	278	4,51
12 (1)	11,5	496	5578	243	4.36
1	12,4	513	6343	276	4,35
2	13,0	516	6799	291	4,27
3	12,3	516	6377	279	4,37
4	12,2	517	6179	265	4,21
5	11,7	521	6096	252	4,13
6	11,6	496	5789	238	4,12
7	11,1	489	5428	229	4,22

(1) Repas de 12^h 1/2 à 1^h.

Speck estime que la cause principale de ces variations diurnes sont les repas; les maximas correspondent en effet au déjeuner (9 heures) et surtout au dîner (12 heures 1/2). Mais d'après Richet et Hanriot on peut saisir une variation diurne qui n'est pas en relation avec le repas. Dans le jeûne ou l'alimentation continue, les échanges vont en croissant de 8 heures du matin à 5 heures du soir et en diminuant de 5 heures du soir à 8 heures du lendemain matin.

Température extérieure. — Son influence a été étudiée en même temps que celle de la température propre du corps.

Lumière. — L'influence de la lumière sur les échanges gazeux respiratoires a été démontrée par Moleschott (1), Selmi et Piacentini (2), Pott (3), Pflüger et von Platten (4), Fubini et Spallitta (5). A température extérieure égale, des grenouilles éliminent à la lumière de 1/2 à 1/4 d'acide carbonique en plus qu'à l'obscurité, et cette production d'acide carbonique va en croissant avec l'intensité de la lumière (Moleschott). Chez les lapins, les cobayes et les souris, l'excrétion de l'acide carbonique serait maxima dans le rouge et l'orangé; minima au contraire dans le bleu et le violet. Chez les oiseaux le maximum correspond aux lumières jaune et rouge, le minimum aux lumières verte et indigo. Enfin chez les crapauds, le maximum s'observe dans la lumière violette et indigo, et

(1) Moleschott, *Wien. med. Wochenschr.*, 1853, p. 161, et 1855, p. 681.
(2) Selmi et Piacentini, *Chem. Centralbl.*, 1872, n° 49.
(3) Pott, *Vergleichende Unters. ub. d. Mengenverhältnisse d. durch Resp. ausgeschied. Kohlensäure*, Habilitationsschrift, Iéna, 1875.
(4) Pflüger et von Platen, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XI, p. 272, 1875.
(5) Fubini et Spallitta, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 246, 1888.

le minimum dans le vert et le bleu (Fubini et Spallitta). En expérimentant sur la souris à l'aide de verres colorés, Selmi et Piacentini ont trouvé que si l'excrétion d'acide carbonique dans la lumière blanche est posée égale à 100 : elle est de 87,73 pour le violet, de 103,77 pour le bleu, de 106,03 pour le jaune, de 126,03 pour le rouge et enfin de 92 pour le rouge. Les résultats de Pott révèlent des variations dans le même sens, mais Hoppe-Seyler fait remarquer que, dans ces recherches, on n'a pas tenu un compte suffisant de l'influence de l'intensité lumineuse et calorifique des radiations étudiées.

Les seules expériences dans lesquelles on ait mesuré en même temps l'absorption d'oxygène sont celles de Pflüger et von Platen sur les lapins. Les animaux avaient subi la trachéotomie, et leurs yeux étaient recouverts de verres noirs opaques, ou de couvercles opaques. On veillait en même temps à ce que les animaux ne dormissent pas dans l'obscurité. En posant égale à 100 l'excrétion d'acide carbonique et l'absorption d'oxygène dans l'obscurité, les résultats moyens obtenus furent les suivants :

	Obscurité.	Lumière.
	—	—
Acide carbonique exhalé.	100	114
Oxygène absorbé.	100	116

Cette action de la lumière ne se produit pas seulement par la voie rétinienne, mais sans doute par toute la surface du corps. Elle ne peut être expliquée par des contractions musculaires, comme l'a soutenu Lœb (1), car sur des animaux hibernants en état de sommeil (chauve-souris, etc.), Fubini et Benedicenti (2) ont trouvé que l'obscurité fait tomber l'exhalation d'acide carbonique de 100 à 93-48.

Pression barométrique et composition de l'atmosphère. — Nous étudierons sous ce titre l'influence qu'exercent sur les échanges respiratoires les variations de la tension de l'oxygène, de l'acide carbonique, de l'azote, et enfin l'action de quelques gaz étrangers à l'atmosphère et notamment celle de l'oxyde de carbone, de l'hydrogène et du gaz des marais.

(a. *Oxygène.*

Considérons d'abord le cas où l'oxygène acquiert une *tension supérieure* à celle qu'il possède dans l'air atmosphérique, c'est-à-dire supérieure à 158^{mm} environ. Ce cas peut être réalisé expérimentalement, ou bien en augmentant artificiellement la proportion d'oxygène contenue dans l'air, ou bien en comprimant l'air ordinaire à des pressions supérieures à une atmosphère.

Sous sa première forme la question est aussi ancienne que l'histoire même de l'oxygène, car, à peine découvert, ce gaz fut employé en inhalation dans un but de thérapeutique ou de physiologie expérimentale (3).

(1) Loeb, *Pflüger's Arch.*, t. XLII, p. 493.

(2) Fubini et Benedicenti, *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 395, 1892.

(3) Un exposé historique et critique de cette question se trouve dans l'excellent travail de L.-G. de Saint-Martin (*Recherches exp. sur la respiration*, Paris, 1893, p. 3) auquel nous empruntons la plupart des données qui suivent.

Priestley, et après lui, dans des conditions plus précises, Lavoisier et Séguin, firent séjourner des animaux dans de l'oxygène pur, sans observer aucun changement dans les phénomènes de la respiration. Tel est aussi le résultat des expériences de Beddoès (qui avait fondé avec Davy, près de Bristol, une institution pneumatique pour le traitement des maladies de poitrine), d'Allen et Pepys, de Regnault et Reiset, expériences faites sur l'homme et sur les animaux avec de l'oxygène pur ou avec des atmosphères riches en oxygène (1). Néanmoins Fourcroy ayant observé que les animaux plongés dans l'oxygène pur sont pris d'une « fièvre inflammatoire et d'accidents très graves du côté des poumons », l'oxygène resta pendant longtemps pour les médecins un gaz dangereux à respirer, à cause de « ses propriétés trop actives pour la respiration (2) ». Ce n'est que lentement que l'oxygène fut réintroduit dans la thérapeutique des affections de poitrine, en particulier, grâce aux travaux de Demarquay (3) et de Lecomte, mais sans qu'on pût produire une expérience précise établissant une action quelconque de l'oxygène sur les échanges gazeux et infirmant par conséquent les résultats très nets de Regnault et Reiset (4).

Les exériences de Paul Bert touchant l'action de l'air comprimé sur le sang et celles de Quinquaud sur l'effet des inhalations d'oxygène pur (voy. p. 267 et 268) montrent qu'une augmentation considérable de la tension de l'oxygène inspiré n'augmentent que très peu la quantité d'oxygène contenue dans le sang artériel, c'est-à-dire la quantité d'oxyhémoglobine mise à la disposition des tissus pour les combustions intra-organiques. Néanmoins, à la suite d'un petit nombre d'expériences sur des rats, P. Bert (5) était arrivé à cette conclusion que, sous l'influence de tensions croissantes d'oxygène, l'activité des combustions organiques augmente, puis diminue après avoir passé par un maximum situé probablement au delà de deux atmosphères.

L. de Saint-Martin (6), après avoir montré que les expériences de P. Bert sont passibles d'objections graves, a demontré par une série d'expériences très précises sur le cobaye et le rat, que *les phénomènes chimiques de la respiration ne subissent aucun changement appréciable par le fait de la suroxygénation de l'atmosphère dans laquelle ils s'accomplissent*. D'autres expériences sur l'homme confirment cette conclusion et montrent clairement qu'il est vain d'attendre des inhalations d'oxygène la suractivité des combustions organiques, but poursuivi d'ordinaire dans l'emploi thérapeutique de l'oxygène (7). Ces conclu-

(1) Lavoisier et Séguin, *Mém. de l'Acad. des sciences pour* 1789, publiées en 1893. — Beddoès, *Exp. et obs. sur les diff. espèces d'air*, traduction de Gibelin, Paris, 1777, t. II, 3e partie, p. 126. — Allen et Pepys, *Philos. Trans.*, 1808, p. 149. — Regnault et Reiset, *loc. cit.*

(2) Fourcroy, *Syst. des connaissances chimiques*, Paris, an IX. — Longet, *Traité de Physiol.*, 1873, t. I, p. 509.

(3) Demarquay, *Essai de pneumatologie médicale*, Paris, 1866.

(4) Dans leurs classiques expériences sur la respiration, Regnault et Reiset avaient en effet observé que la richesse de l'air en oxygène peut être doublée ou triplée, sans qu'il se produise aucun changement dans les échanges gazeux.

(5) P. Bert, *La pression barométrique*, Paris, 1878, p. 829 et suiv.

(6) L.-G. de Saint-Martin, *loc. cit.*, p. 96.

(7) Ces inhalations ne peuvent avoir d'effets utiles que dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone ou par les émanations méphitiques des fosses d'aisances.

sions confirment entièrement celles de Lukjanow (1), de Kempner (2), de L. Frédéricq (3), de Suchorsky (4). Elles ne sont que l'expression d'une loi physiologique posée par Pflüger et Voit et sur laquelle on reviendra dans un instant.

Lorsque la tension de l'oxygène acquiert des valeurs très considérables, comme dans l'air comprimé à 25 atmosphères de pression, le gaz agit comme un toxique énergique, et il se produit des crampes tétaniques extrêmement violentes, ainsi que P. Bert (5) l'a démontré dans une série d'expériences demeurée classiques. Les causes de ces phénomènes tétaniques restent inexpliquées (6). Cette toxicité de l'oxygène à hautes tensions est un phénomène des plus curieux. Il est absolument général. Tous les organismes végétaux ou animaux subissent les effets de cette intoxication. Bert a vu des graines, des œufs perdre sous l'influence de l'oxygène comprimé toute aptitude au développement. La métamorphose des insectes est également arrêtée. Cette action est caractérisée, longtemps avant les accidents mortels, par une diminution considérable de la consommation d'oxygène (7) et de l'exhalation d'acide carbonique.

En ce qui concerne les accidents de la décompression brusque, nous renvoyons au classique ouvrage de P. Bert, sur la *Pression barométrique*. (Voy. aussi ce qui a été dit à propos de l'azote du sang, p. 288.)

Les effets produits sur la respiration par la *diminution de tension de l'oxygène* ont été étudiés d'abord au cours d'ascensions de très hautes montagnes ou d'ascensions en ballon (8). B. de Saussure, A. de Humboldt, Boussingault ont décrit les accidents (inappétence, vomissements, vertiges, fréquence du pouls et de la respiration, etc.) observés au cours de l'ascension du Mont-Blanc (4.810^m) et du Chimborazo (5.000^m = 406^{mm} de pression barométrique). Dans diverses ascensions en ballon, Gay-Lussac, Mad. Blanchard, Glaisher, atteignirent des hauteurs de 7.000^m, 7.600^m, 8.800^m. La tentative la plus intéressante est celle de Sivel, Crocé-Spinelli et Tissandier, dans laquelle les deux premiers périrent malheureusement. Tissandier rapporte qu'à 7.500^m les trois aéronautes étaient encore en pleine connaissance. A 8.000^m Tissandier perdit connaissance, et la mort des deux autres voyageurs se produisit probablement aux environs de 8.600^m (9), avec une pression barométrique de 262^{mm}.

Le facteur essentiel de la mort est ici la diminution de la tension partielle de l'oxygène. La diminution de la pression barométrique totale n'exerce que des

(1) Lukjanow, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 315, 1884.

(2) Kempner, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1884, p. 396.

(3) L. Frédéricq, *Livre jubilaire de la Soc. de Med. de Gand*, 1884; *Comptes rendus*, t. XCI, p. 1124, 1884.

(4) Suchorsky, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 379, 1886.

(5) P. Bert, *loc. cit.*, p. 794.

(6) Sur l'action de l'air comprimé sur le cœur de la grenouille, voy. C. Lehmann, *Pflüger's Arch.*, t. XXVII, p. 421, et t. XXXIII, p. 173.

(7) Pflüger rappelle à ce propos que le phosphore ne luit pas dans l'oxygène pur, qui n'est pas absorbé. Sitôt que l'oxygène est mêlé d'azote ou que la tension diminue, l'absorption et le phénomène de lumière commencent. (*Pflüger's Arch.*, t. X, p. 364, 1875. — Voy. aussi dans le même ordre d'idée le travail de K.-B. Lehmann. *Pflüger's Arch.*, t. XXXIII, p. 173).

(8) Voy. P. Bert, *La pression barométrique*, Paris, 1878, p. 23 et 179.

(9) Hauteur connue grâce à des appareils enregistreurs spéciaux emportés par les voyageurs.

effets secondaires (1). P. Bert (2) a démontré, sur les animaux et sur l'homme que les accidents dus à la raréfaction de l'air apparaissent à des pressions beaucoup plus basses, lorsque l'on fait respirer un mélange riche en oxygène. C'est donc la pression partielle de l'oxygène qui importe surtout, et non la pression totale du mélange gazeux respiré. Examinons donc quelle est la pression d'oxygène pour laquelle commencent les accidents et quel est le mécanisme de ces accidents.

L'expérimentation montre que chez les mammifères les symptômes de souffrance (respiration accélérée, fatigue, etc.) ne commencent que lorsque la richesse en oxygène est tombée à 7—8 p. 100. Lœwy rapporte que des diminutions de pression correspondant à une ascension à 6500^{m}, et à une teneur en oxygène inférieure à 9 p. 100, sont encore très bien supportées, et que les troubles graves ne commencent que pour des pressions en oxygène inférieures à 60^{mm}, c'est-à-dire pour une richesse en oxygène inférieure à 7,9 p. 100.

Dans les expériences qu'il a faites sur lui-même, à l'aide d'appareils spéciaux, Bert a commencé à éprouver des malaises à partir de 450^{mm} de pression (ce qui fait une pression en oxygène de 95^{mm} et une richesse centésimale de 12,6 p 100). La pression la plus faible à laquelle il est descendu est de 248^{mm}, avec une tension en oxygène de $51,5^{mm}$, et une richesse centésimale de 6,8 p. 100.

La mort n'arrive en général qu'avec 3 — 3,5 p. 100 d'oxygène (3). C'est là aussi le résultat des expériences de P. Bert (4), qui a vu la mort survenir chez les chats adultes avec 4,4 p. 100, chez les chats nouveaux-nés avec 2,2 p. 100, chez les cobayes avec 2,5 p. 100, chez les lapins avec 3,8 p. 100, chez les moineaux avec 3,6 p. 100, chez les grenouilles avec 2,8 — 1,3 p. 100 d'oxygène.

Dans l'expédition de Sivel, Crocé-Spinelli et Tissandier ,la mort des deux premiers paraît s'être produite pour une tension d'oxygène de 52^{mm} environ, c'est-à-dire pour une richesse en oxygène de 7 p. 100. Enfin si l'on parcourt les nombreuses relations d'ascensions de montagnes réunies dans l'ouvrage de P. Bert, on voit que les accidents commencent parfois pour des pressions en oxygène encore très élevées, bien supérieures à celles auxquelles on peut descendre sans inconvénient dans les expériences de laboratoire.

Ces écarts tiennent sans doute à l'influence exercée par les contractions musculaires. C'est à la plus grande consommation d'oxygène résultant du travail musculaire que l'on doit attribuer les malaises observés au cours des ascensions de montagne, à des hauteurs qui correspondent à des pressions d'oxygène encore très élevées. Il est probable que dans ces conditions la respiration dans un air même médiocrement raréfié n'apporte plus assez vite aux tissus la quantité d'oxygène (5) dont ils ont besoin. Un repos, même très court, amène un retour très

(1) C'est à elle qu'il faut rapporter les saignements si pénibles des muqueuses, observés par beaucoup d'aéronautes, phénomène qui s'explique par la dessiccation, très rapide dans ce vide partiel, de la surface des muqueuses.

(2) Bert, *Comptes rendus*, t. LXXVIII, p. 911.

(3) Müller, *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CVIII, p. 311, 1858. — Stroganow, *Pflüger's Arch.*, t. XII, p. 31. — Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 546.

(4) Bert, *La pression barométrique*, p. 548.

(5) Dans un précédent voyage, Sivel et Crocé-Spinelli avaient, sur le conseil de P. Bert, respiré

rapide des forces (1). Là est peut-être aussi l'explication de la mort de Sivel et Crocé-Spinelli. Tissandier en effet paraît être resté immobile, tandis que ses deux compagnons, à 7.000 et 7.500^m, jetèrent l'un et l'autre du lest.

Si donc on élimine l'influence aggravante du travail musculaire, on peut dire que les malaises commencent par une tension en oxygène inférieure à 95^{mm} (pression barométrique : 450^{mm}). C'est ce que confirment les observations relatives au « mal des montagnes », c'est-à-dire à l'ensemble des accidents qui éclatent chez les habitants de la plaine transportés à des altitudes élevées. Ces accidents, en dépit de différences individuelles considérables (2), sont la règle presque générale au-dessus de 4.000^m, c'est-à-dire à une pression de 460 — 470^{mm} (95 à 97^{mm} de tension pour l'oxygène), mais ils apparaissent déjà pour des dépressions moindres et notamment, d'après Castelnau, à Chuquisaca (République bolivienne) à 2.847^m d'altitude (3).

Or, pour de telles tensions l'expérience montre que la richesse en oxygène du sang artériel tombe déjà nettement au-dessous de la normale. En faisant respirer des chiens pendant 3/4 d'heure dans de l'air raréfié à 360^{mm} de pression (tension de l'oxygène : 74^{mm},8), P. Bert a vu la teneur en oxygène du sang artériel diminuer de 43 p. 100 en moyenne (max. : 55 p. 100; min. : 36 p. 100). De même Fränkel et Geppert (4), qui expérimentèrent également sur des chiens, ont vu cette diminution atteindre 34,4 p. 100 (max. : 43,1; min. 14,2) pour des pressions de 378 — 365^{mm} (tension de l'oxygène : 75 à 78^{mm}) (5). Les accidents dus à la raréfaction apparaissent donc comme liés à l'appauvrissement du sang en oxygène. Il y a *anoxhémie*, ainsi que le soutenait Jourdanet, dès 1861, dans sa théorie du mal des montagnes (6).

Ce résultat si net est cependant en contradiction formelle avec les données fournies par l'étude de la dissociation de l'oxyhémoglobine. Si l'on se reporte en effet aux résultats obtenus par Hüfner, on constate que lorsque la pression atmosphérique tombe à la moitié de sa valeur, la dissociation ne porte encore que sur une fraction très faible de l'oxyhémoglobine. Même en tenant compte

dans les hautes régions de l'air enrichi en oxygène et avaient constaté que cette pratique procure rapidement une sensation de réconfort très puissante.

(1) Voy. P. Bert, *loc. cit.*, p. 347.

(2) Voy. P. Bert, *loc. cit.*, p. 327.

(3) Voy. P. Bert, *loc. cit.*, p. 51.

(4) Fränkel et Geppert, *Uebe die Wirkung der verdünnten Luft auf. d. Oganismus*, Berlin, 1883, p. 47.

(5) Néanmoins la vie des animaux n'était pas immédiatement menacée, même lorsque le sang artériel ne contenait plus que 10 vol. d'oxygène p. 100, au lieu de 20 vol. environ, ce qui montre bien qu'à l'état normal le courant d'oxygène qui vient alimenter les tissus dépasse largement les besoins de l'organisme, et qu'il peut être diminué dans des proportions considérables sans devenir immédiatement insuffisant (voy. plus bas la loi physiologique de Pflüger et Voit et les observations de Mosso. Voy. aussi le chapitre relatif à l'influence des affections du cœur et des poumons sur les échanges gazeux). — On constate en même temps une diminution de l'acide carbonique du sang phénomène qui tient aux causes suivantes : la respiration devient forcée et plus profonde et la ventilation pulmonaire s'accomplit mieux; en second lieu, le travail musculaire intense que représentent ces efforts, augmente la proportion de principes acides déversés dans le sang, et enfin l'anoxhémie elle-même, lorsqu'elle est portée à un degré suffisant, diminue les phénomènes de combustion intra-organique.

(6) P. Bert, *loc. cit.*, p. 364.

de ce fait que l'air alvéolaire est toujours moins riche en oxygène que l'air inspiré, on s'explique difficilement des déficits en oxygène du sang artériel s'élevant jusqu'à 43 p. 100, comme ceux qu'a observés P. Bert, puisque, d'après les données du tableau de la page 263, la dissociation ne porte encore que sur les 95/100e de la matière colorante, lorsque la tension de l'oxygène est tombée même à 50mm.

Le phénomène physique de la dissociation de l'oxyhémoglobine ne fournit donc qu'une explication insuffisante, puisque, théoriquement, en passant d'une atmosphère à pression normale (760mm) dans un milieu où la pression serait réduite de moitié (380mm), un animal devrait perdre à peine 2 ou 3 centièmes de son oxygène artériel, et qu'en réalité il en perd jusqu'à 43 p. 100. L'explication de cette différence est difficile, pourtant on en conçoit la raison en faisant intervenir un facteur que nous avons négligé jusqu'à présent et qui est le temps. Il est clair que la quantité d'oxygène absorbée par le sang dans l'unité de temps est directement proportionnelle à la différence de tensions entre l'oxygène du sang veineux et l'oxygène alvéolaire.

Si donc la pression vient à diminuer de moitié, il faudra, toutes choses égale d'ailleurs, deux fois plus de temps pour que la nappe sanguine considérée arrive à être saturée, ou, en d'autres termes, *la quantité d'oxygène qui pénètre dans le sang par unité de temps sera devenue deux fois moindre*. A vrai dire, l'organisme possède des moyens compensateurs. En effet, la quantité d'oxygène absorbée dans l'unité de temps est en outre proportionnelle à la surface de la nappe sanguine offerte à l'absorption, et cette surface peut être sans doute augmentée par une plus grande profondeur des inspirations, laquelle, d'autre part, assure une plus grande constance de la tension de l'oxygène dans l'air alvéolaire. Mais on se rend compte facilement que par ces moyens l'organisme ne peut obtenir qu'une compensation partielle, d'autant plus qu'avec l'accélération des mouvements respiratoires s'installe, d'autre part, une plus grande rapidité du courant sanguin, facteur qui contrarie évidemment la saturation complète du sang et, par un cercle vicieux physiologique, accentue encore les effets nuisibles de la raréfaction (1).

On conçoit donc qu'un organisme brusquement placé dans une atmosphère à tension d'oxygène réduite de moitié par exemple, ne puisse plus maintenir une richesse normale en oxygène dans son sang artériel. On comprend aussi qu'à travers les générations une adaptation puisse être acquise qui permette à l'organisme de maintenir, en dépit d'une pression fortement diminuée, une oxygénation suffisante du sang. En effet la quantité d'oxygène absorbée dans l'unité de temps est non seulement proportionnelle à la pression partielle de l'oxygène, mais encore, comme on l'a dit, à la surface de la nappe sanguine. Elle est, en outre, inversement proportionnelle à l'épaisseur de cette nappe. Or, on conçoit que la surface d'absorption pulmonaire puisse augmenter peu à peu, en même temps que diminuerait l'épaisseur des capillaires sanguins. En

(1) Nous empruntons les éléments de cette discussion à un travail très intéressant de Hüfner *Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol.*, 1890, p. 20). Le lecteur trouvera dans ce mémoire une étude approfondie de cette question avec un essai de discussion mathématique des éléments du problème.

outre la richesse en hémoglobine peut être augmentée, si bien que le sang fixe par unité de volume une plus grande quantité d'oxygène. Ainsi s'expliquerait l'immunité acquise par les habitants des hauts plateaux mexicains ou des Andes. Et de fait plusieurs voyageurs ont noté le large développement du thorax chez les Indiens des hauts plateaux de l'Amérique du Sud (1) et, d'autre part, on sait que les animaux qui habitent ces régions élevées ont un sang plus riche en hémoglobine et en globules que ceux de la plaine (voy. p. 212).

Voyons maintenant quelle est *l'influence exercée sur les échanges gazeux par l'inspiration d'un air raréfié.*

On pourrait croire, *a priori*, que sitôt que la diminution de la pression extérieure est assez forte pour produire un appauvrissement sensible du sang artériel en oxygène, il en doit résulter un ralentissement dans les combustions intra-organiques. En réalité il n'en est rien, car *ce n'est point la quantité d'oxygène offerte aux tisssus qui règle l'intensité des combustions et par suite la consommation de l'oxygène;* celle-ci est uniquement réglée par *les besoins des éléments cellulaires*, c'est-à-dire par l'intensité et la nature du travail chimique qui s'accomplit dans les cellules. Cette conclusion ressortait déjà clairement des expériences classiques de Lavoisier, de Regnault et Reiset qui avaient montré que la respiration dans l'oxygène pur n'augmente aucunement la consommation de ce gaz. Mais la loi physiologique que l'on vient d'énoncer n'a été imposée à l'attention des biologistes que de nos jours, par Pflüger et Voit (2).

On peut constater la même indépendance de l'organisme — au moins jusqu'à certaines limites — lorsque la tension de l'oxygène est abaissée au-dessous de la normale. Ne citons ici que les expériences de Lœvy (3) sur l'homme, faites avec la technique la plus perfectionnée, et qui ont établi clairement que pour des diminutions allant jusqu'à un demi-atmosphère, l'intensité des échanges gazeux respiratoires n'est en aucune façon modifiée, aussi bien au repos que pendant le travail musculaire (mesuré à l'ergostat de Gärtner). Au-dessous de cette pression, on observe, en même temps que les accidents déjà signalés (vertiges, fatigue, etc.), une diminution de la quantité d'oxygène consommé et une augmentation de l'acide carbonique éliminé. Le quotient respiratoire augmente donc, ce qui indique des variations dans la nature des phénomènes chimiques de la désassimilation. A ce moment peuvent intervenir des actions compensatrices (accélération des mouvements de la respiration et du cœur) qui suffisent pendant quelque temps à maintenir les échanges gazeux au voisinage de leur taux normal. On en donnera des preuves à propos de l'influence des dyspnées pathologiques sur les échanges gazeux.

Mosso (4) a étudié, comparativement sur le même individu, le volume de l'air inspiré à Turin, « à une altitude de 566^m, puis à une autre de 3333^m ». Il a constaté que le volume de l'air inspiré est plus grand dans les régions élevées

(1) Voy. l'ouvrage déjà cité de P. Bert.

(2) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Pysiol.*, t. VI, p. 43, 1872; t. X, p. 251, 1875 et t. XIV, p. 630, 1877. — Voy. en outre : Ewald, *ibid.*, t. VII, p. 579, 1873; Finkler, *ibid.*, t. X, p. 368, 1875. — Finkler et Œrtmann, *ibid.*, t. XIV, p. 1 et 38, 1876. — Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XI, p. 532, 1875 et t. XIV, p. 57, 1878.

(3) Lœwy, *Verh. d. phys. Ges.* Berlin, mai, 1892.

(4) Mosso, *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 372, 1885.

que dans la plaine, lorsque les volumes gazeux sont calculés à la température du corps. Mais si l'on ramène les volumes gazeux à 0° et à 1m de pression, le volume de l'air inspiré pendant un temps donné est plus grand dans la plaine que sur la montagne. De plus, le nombre des respirations était, dans un temps, donné plus grand sur la montagne que dans la plaine; chacune d'elles était donc moins profonde et la gymnastique respiratoire par suite moins favorable, contrairement à l'opinion généralement acceptée. L'auteur admet finalement qu'il existe pour les habitants de la plaine une véritable *respiration de luxe*, dont l'ampleur se trouve diminuée sans inconvénient dans les hautes régions et qui contribue à nous rendre indépendants, dans certaines limites, des variations de la pression barométrique.

b). *Acide carbonique.*

L'air atmosphérique peut être mélangé de plusieurs centièmes d'acide carbonique sans que les échanges respiratoires soient sensiblement modifiés. C'est ce qui ressort des expériences de Regnault et Reiset, dans lesquelles l'acide carbonique atteignit souvent 3 à 4 p. 100, sans provoquer aucune perturbation appréciable. Chez l'homme, les premiers malaises perceptibles n'apparaissent qu'à partir de 3 p. 100 (voy. p. 325). Pour les tensions plus élevées, il se produit d'abord des phénomènes d'excitation : la respiration devient anxieuse, plus profonde (1). Puis survient une période de narcose (2), la respiration se ralentit, devient de moins en moins profonde, et l'animal périt avec un abaissement considérable de température (Bert).

Les tensions pour lesquelles ces phénomènes se produisent varient suivant les espèces. W. Müller a fait respirer des lapins par une canule trachéale dans un volume limité d'oxygène pur. La mort se produisit en général au bout d'une heure. A ce moment, l'atmosphère respirée contenait de 58,5 à 20,9 p. 100 d'oxygène et de 20,1 à 68,6 p. 100 d'acide carbonique. Les animaux n'avaient donc pas succombé par suite du manque d'oxygène, mais bien à cause de l'accumulation de l'acide carbonique dans l'atmosphère, puis dans le sang. P. Bert (3) a déterminé par un grand nombre d'expériences les pressions en acide carbonique pour lesquelles périssent les diverses espèces animales. Tandis que les moineaux meurent lorsque l'atmosphère contient 24 — 28 p. 100 d'acide carbo-

(1) On a beaucoup discuté au sujet du mécanisme par lequel se produit cette dyspnée. On admet en général que c'est le sang qui par sa composition — et spécialement par l'excès d'acide carbonique qu'il contient — agit sur les centres nerveux et provoque l'accélération des mouvements respiratoires. On ne citera ici à ce sujet qu'une expérience très élégante de Léon Frédéricq. Après ligature des artères vertébrales chez deux lapins, on réunit les deux carotides en croix, c'est-à-dire de telle façon que la moelle allongée de l'un des lapins reçoive le sang venant du cœur de l'autre. Dans ces conditions, si on fait respirer à l'animal A de l'air atmosphérique, tandis que B respire de l'air appauvri en oxygène ou enrichi en acide carbonique, on constate que A seulement présente de la dyspnée et non B. (*Acad. de méd. de Belgique*, 27 février 1892; *Travaux du laborat. de Frédéricq*, t. IV, p. 83, 1891-92. — *Arch. de Biol.*, t. X, p. 127; *trav. du laborat.*, t III, p. 1.)

(2) Sur l'action anesthésiante de l'acide carbonique, voy. N. Gréhant, *Société de biol.*, 1887, p. 52, 153, 542.

(3) P. Bert, *La pression barométrique*, p. 983.

nique, les rats ne périssent qu'avec 30 p. 100 et les chiens 35,4 — 39 — 45,7 p. 100; tandis que les serpents, les lézards et les grenouilles succombent déjà avec 13,5 à 17 p. 100 de gaz carbonique (1). A ce moment on constate une accumulation considérable d'acide carbonique dans le sang, ce qui résulte non seulement de ce fait que l'acide carbonique du sang ne peut s'échapper dans une atmosphère ambiante déjà trop riche en gaz carbonique, mais encore de ce que l'air extérieur finit par dissoudre une partie de son acide carbonique dans le sang (2).

P. Bert a essayé de déterminer, en outre, la dose mortelle d'acide carbonique du sang artériel et veineux, et conclut de ses recherches qu'une teneur de 82,8 — 87,2 — 93,8, volume d'acide carbonique pour 100^{cc} de sang artériel n'est pas encore mortelle, mais que les animaux (chiens) meurent avec 106,7 — 116,6 volumes de ce gaz pour 100^{cc} de sang. Mais ce qui a été dit à propos de la fixation de l'acide carbonique par le sang démontre suffisamment que c'est la tension de l'acide carbonique — et non la richesse du sang en gaz carbonique total — qui gouverne tous les échanges entre l'air et le sang, et qui, par suite, doit être la cause déterminante des phénomènes toxiques.

En ce qui concerne enfin l'intensité des échanges gazeux, il est prouvé que l'accumulation d'acide carbonique diminue fortement l'intensité des phénomènes d'oxydation, ainsi qu'en témoignent les résultats que voici, obtenus par Raoult (3), sur le lapin.

AIR INSPIRÉ	PAR HEURE		
	Air inspiré (en litres)	Oxygène consommé (en cent. cubes)	Acide carbonique exhalé (en cent. cubes)
Air exempt de CO^2..	71,1	1975	1515
Air contenant en moyenne 12,1 p. 100 de CO^2.	97,5	1008	918

Avec des doses d'acide carbonique plus fortes, Friedländer et Herter (4) ont observé un ralentissement encore plus considérable des échanges gazeux. En passant de l'air à une atmosphère contenant 26,4 p. 100 d'oxygène et 65,8 p. 100 d'acide carbonique, ils virent, dans une expérience d'une durée de 36 minutes, et pour 1^{kg} et 1 minute, l'air inspiré tomber de 504^{cc} à 80^{cc},3; l'oxygène absorbé de 11^{cc},3 à 1^{cc},36 et l'acide carbonique exhalé de 10^{cc},7 à 0^{cc},64. Les expériences de P. Bert déposent dans le même sens.

Dans l'asphyxie dans un espace clos, c'est le manque d'oxygène qui est la cause de la mort, lorsque l'espace est restreint; lorsqu'il est plus grand, l'accu-

(1) Voy. les indications contraires de Friedländer et Herter en ce qui concerne les amphibies et les reptiles. (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 99.)

(2) P. Bert, *loc. cit.*, p. 995.

(3) Raoult, *Ann. de chim. et de phys.* (5), t. IX, p. 198, 1876.

(4) Friedländer et Herter, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 99.

mulation d'acide carbonique peut devenir assez considérable pour entrer, à son tour, en ligne de compte comme facteur toxique.

c) *Azote.*

Lorsque la tension de l'azote vient à augmenter dans l'air inspiré, il se dissout des quantités plus considérables de ce gaz dans le sang. Si au contraire la tension de l'azote vient à diminuer, une partie de l'azote dissous dans le sang s'échappe par le poumon. C'est ce dernier phénomène qui doit se produire au cours de l'ascension des montagnes, mais il ne peut être saisi expérimentalement que lorsque la variation de tension est très brusque. Il en va de même pour l'absorption de ce gaz par le sang. Speck a observé ce phénomène très nettement en faisant respirer à un sujet de l'air contenant de 79 à 90 p. 100 d'azote, puis de 79 à 72 p. 100 de ce même gaz. Dans la première série, il observa très nettement une absorption, et dans la seconde un dégagement d'azote par le poumon (1).

Dans l'air comprimé, le sang dissout naturellement des quantités croissantes d'azote. Ce qui a été dit précédemment sur l'absorption de l'azote par le sang, nous dispense d'insister davantage sur cette question.

d) *Influence de quelques gaz étrangers à l'atmosphère.*

Un premier groupe de gaz se comportent, dans les phénomènes de la respiration, comme l'azote, c'est-à-dire qu'ils sont indifférents. Lavoisier et Séguin, et après eux Regnault et Reiset, dans leurs expériences sur la respiration, ont constaté que l'on peut, sans inconvénient pour les animaux, substituer à l'azote un volume égal d'*hydrogène*. Seule la consommation de l'oxygène s'est trouvée modifiée et haussée de 20 p. 100, ce que Regnault et Reiset expliquent par ce fait que les animaux se refroidissent plus vite dans une atmosphère d'hydrogène. Le gaz des marais paraît également se comporter vis-à-vis des organismes comme un gaz indifférent (2).

L'action de l'*oxyde de carbone* sur le sang a été précédemment exposée. On n'examinera ici que la question des doses toxiques et celles de l'élimination. D'après N. Gréhant (3), la dose toxique pour les lapins est comprise entre 1 p. 60 et 1 p. 50, c'est-à-dire entre 15 et 16^{cc} d'oxyde de carbone pour 1 litre d'air. Mais L. de Saint-Martin (4) a montré qu'il importe grandement de tenir compte d'un facteur très important, qui est le temps pendant lequel le mélange toxique est respiré. La durée des expériences de Gréhant ne dépassait pas 1^h; or, L. de Saint-Martin a montré que des doses deux et même six fois plus faibles sont suffisantes pour amener la mort, pourvu que l'intoxication soit prolongée plusieurs heures (5). Cette observation fait comprendre le mécanisme de ces

(1) Voy. le tableau des résultats de Speck dans Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 547.

(2) Voy. les indications contraires de F. Lussem, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. IX, p. 397, 1885.

(3) N. Gréhant, *Comptes rendus*, t. XIC, p. 858, 1880.

(4) L. de Saint-Martin, *Recherches exp. sur la respiration*, Paris, 1893, p. 310.

(5) Il se produit ici un phénomène analogue à ce que l'on observe pour le chloroforme. Il n'y a point pour ce corps de *zone maniable*, comme le pensait P. Bert. Soumis à des inhalations pro-

intoxications nocturnes — aujourd'hui si fréquentes — imputables aux poêles mobiles. La dose du gaz toxique répandue dans l'atmosphère est souvent très faible, mais elle peut néanmoins produire la mort à cause de la longue durée de l'action. C'est là une forme d'empoisonnement subaigu, que L. de Saint-Martin distingue avec raison de l'empoisonnement aigu tel qu'il est produit par le réchaud de charbon, par exemple, et de l'empoisonnement chronique des blanchisseuses et des cuisinières.

En ce qui concerne le mécanisme de la mort, L. de Saint-Martin fait remarquer très justement que celle-ci n'est point due à la présence dans le sang d'une quantité déterminée d'oxyde de carbone. On peut faire absorber à des lapins des quantités considérables d'oxyde de carbone et transformer jusqu'aux 3/5[e] de leur oxyhémoglobine en hémoglobine oxycarbonée sans produire la mort. Soumis à temps à une ventilation pulmonaire énergique, ces animaux se rétablissent entièrement.

On ne saurait donc expliquer l'action toxique de l'oxyde de carbone en disant que ce gaz immobilise une partie du pigment sanguin en le transformant en hémoglobine oxycarbonée très stable. D'ailleurs on sait l'abaissement considérable que peut subir le taux de l'hémoglobine dans le sang des anémiques (800.000 et même 360.000 globules par millimètre cube au lieu de 5 millions), sans que la mort s'ensuive. Dans deux expériences de L. de Saint-Martin, sur des lapins, où la mort fut produite en quelques heures avec 3 et 7[cc] d'oxyde de carbone par litre d'air, le sang ne contenait, au moment de la mort, que le tiers ou le quart de sa matière colorante à l'état d'hémoglobine oxycarbonée.

La cause de la mort a donc été ici l'action suffisamment prolongée sur les centres nerveux d'un sang vicié (1). Il semble, en outre, que la présence de l'oxyde de carbone dans le sang empêche ou rende plus difficile l'absorption de l'oxygène par le reste de l'hémoglobine demeurée disponible (2).

Du sang qui fixe, par exemple, 20[cc] d'oxygène p. 100[cc], n'absorbe, lorsqu'on l'agite avec de l'air contenant un centième d'oxyde de carbone, que 1 ou 2[cc] d'oxygène et 14[cc]-15[cc] d'oxyde de carbone (L. de Saint-Martin) (3). Peut-être aussi l'oxyde de carbone diminue-t-il les oxydations intra-sanguines. L. de Saint-Martin (4) a constaté, en effet, que le sang même faiblement oxycarboné ne consomme par heure que 0[cc],52 à 0[cc],57 de son oxygène (pour 100[cc] de sang) lorsqu'on le maintient à l'étuve à 37°, tandis que le sang normal en perd 3 à 4[cc] dans

longées d'air chargé de vapeurs de chloroforme, les chiens meurent tous au bout d'un certain temps, variable avec la dose de chloroforme vaporisée dans l'air. Le mélange à 4 p. 100 (4[gr] de chloroforme pour 100[lit] d'air) les tue en 9 heures sans produire l'insensibilité; le mélange à 6 p. 100 amène la mort en 6 ou 7 heures avec diminution de la sensibilité; celui à 8 p. 100 produit lentement l'insensibilité et tue en 4 heures. Enfin, avec 10 p. 100 ou pendant l'anesthésie en quelques minutes et la mort en 2 ou 3 heures. (L. de Saint-Martin, *loc. cit.*, p. 209.)

(1) Voy. aussi les recherches de Linossier sur le mécanisme de l'intoxication oxycarbonée (*Soc. de biol.*, 1889).

(2) L. de Saint-Martin, *loc. cit.*, p. 288.

(3) C'est pour cette raison qu'on ne saurait, comme l'a proposé Gréhant, de doser l'oxyde de carbone contenu dans un sang, on déterminant la capacité respiratoire de ce sang avant et après l'intoxication oxycarbonée et en admettant que la différence des deux résultats représente l'oxyde de carbone.

(4) L. de Saint-Martin, *loc. cit.*, p. 283.

les mêmes conditions. Cette inaltérabilité du sang oxycarboné avait déjà été signalée par Cl. Bernard (1).

Lorsque la dose d'oxyde de carbone est assez faible pour permettre aux animaux de vivre un certain temps dans l'atmosphère viciée, il s'établit évidemment entre le sang et le mélange gazeux que respire l'animal, un équilibre chimique correspondant à un mélange fixe d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine oxycarbonée. Il est évident que le partage de la matière colorante du sang entre les deux gaz se trouve réglé par le rapport de leurs tensions respectives dans le milieu extérieur. Hüfner et Külz (2) ont étudié ce partage sur des dissolutions d'hémoglobine à l'aide du spectrophotomètre, mais les résultats auxquels ils sont arrivés sont contestés par L. de Saint-Martin (3), qui a montré que la quantité d'oxyde de carbone fixée *in vitro* par le sang de chien défibriné croît très rapidement avec la teneur de l'air en gaz toxique, mais sans suivre aucune loi régulière.

Chez l'animal vivant, Gréhant (4) est arrivé à des résultats plus réguliers. En faisant respirer à des chiens des mélanges titrés d'air et d'oxyde de carbone pendant une demi-heure, ce physiologiste a constaté que 100^{cc} de sang contiennent au bout de ce temps :

Pour un mélange à	10 p. 10.000	......	5^{cc},3 de CO.
—	5 —	......	2,7 —
—	3,3 —	......	1,8 —
—	2 —	......	1,1 —
—	1 —	......	0,55 —

En portant en abscisses les volumes d'oxyde de carbone contenus dans 10.000 parties d'air, et en ordonnées les quantités d'oxyde de carbone trouvées dans 100^{cc} de sang, on obtient une courbe qui est une ligne droite. On peut de la sorte, d'après Gréhant, doser l'oxyde de carbone dans une atmosphère, par voie physiologique, en faisant respirer pendant une demi-heure un chien dans le milieu suspect, puis dosant l'oxyde de carbone fixé par 100^{cc} de sang. En portant en abscisse le nombre de centimètres cubes de gaz toxique extraits, on trouve par l'ordonnée correspondante la quantité d'oxyde de carbone contenue dans 10.000 parties de l'atmosphère étudiée.

Les destinées de l'oxyde de carbone dans l'organisme, et en particulier son élimination, ont vivement préoccupé Cl. Bernard (5). Après lui, Gréhant (6) est arrivé à cette conclusion, conforme aux expériences antérieures de son maître, que l'oxyde de carbone s'élimine très rapidement et en nature, chez le chien et le lapin. Au contraire, G. Pouchet (7) et Ogier (8) soutiennent que l'intoxication

(1) Cl. Bernard, *Leçons sur les anesthésies et l'asphyxie*, p. 423.

(2) Hüfner et Külz, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXVIII, p. 258, 1883. — Hüfner, *ibid.*, t. XXX, p. 68, 1884.

(3) L. de Saint-Martin, *loc. cit.*, p. 288.

(4) Gréhant, *Les gaz du sang* (Encyclopédie Léauté), Paris (sans date), p. 107.

(5) Cl. Bernard, *Leçons sur les anesthésiques*, p. 451, et *Leçons de physiol. opérat.*, p. 443.

(6) Gréhant, *Société de biol.*, 1872 et 1873. — *Comptes rendus*, 1886.

(7) G. Pouchet, *Ann. d'hygiène et de médecine légale* (3), t. XXII, p. 276.

(8) Ogier, *ibid.* (3), t. XX, p. 361.

du sang dure encore 60h après que les victimes (accidents par les poêles mobiles) ont été soustraites à l'influence des atmosphères toxiques. Mais ces conclusions sont basées sur l'emploi du procédé spectroscopique dont la sensibilité est ici tout à fait insuffisante. L. de Saint-Martin, qui a repris l'étude de cette question à l'aide de procédés extrêmement rigoureux (1), a constaté d'abord que dans un mélange de sang oxycarboné et de sang oxygéné, maintenu pendant longtemps (30 à 36h) à 38°, à l'abri du contact de l'air, une certaine quantité d'oxyde de carbone finit par disparaître, très vraisemblablement en se transformant en acide carbonique. La destruction est maxima, lorsque le sang est riche en oxygène. Dans 100cc de sang contenant, au début, 13cc,89 d'oxygène et 2cc,54 d'oxyde de carbone, on ne retrouve plus, au bout de 36h de séjour à l'étuve à 38°, que 1cc,15 d'oxyde de carbone.

Les expériences de L. de Saint-Martin démontrent en outre que la même destruction s'opère très vraisemblablement chez l'animal vivant. Chez des lapins soumis à l'intoxication oxycarbonée dans un appareil de Regnault et Reiset, on a pu constater que le volume de gaz toxique détruit par heure a été de 1cc,17 — 1cc,62. Ce volume a été d'autant plus fort que le sang contenait encore une plus forte proportion d'oxyhémoglobine. Le même auteur a pu constater d'autre part, en introduisant dans le sang de plusieurs lapins des quantités rigoureusement connues d'oxyde de carbone (2), puis en les faisant respirer dans de l'oxygène pur, que le toxique s'élimine en nature, comme l'avaient avancé Cl. Bernard et Gréhant, mais qu'au bout de 3h de respiration dans l'oxygène pur, on trouve encore de l'oxyde de carbone dans le sang. Ainsi dans une expérience, un lapin pesant 1.895gr avait reçu dans son sang 23cc,17 d'oxyde de carbone, sur lesquels 3cc,82 ont été retrouvés dans le sang (3), 14cc,32 dans l'air exhalé après 3h de respiration dans l'oxygène, et 6cc,3 ont été éliminés sous une autre forme.

Ajoutons que la destruction chimique d'une partie de l'oxyde de carbone, dans le sang contenant beaucoup d'oxygène, légitime ici l'emploi des inhalations d'oxygène (voy. 358).

(1) L. de Saint-Martin, *loc. cit.*, p. 230. — Voy. aussi le présent ouvrage, p. 60.

(2) Pour les méthodes, qui sont d'une rigueur parfaite, nous renvoyons le lecteur à l'ouvrage original.

(3) En admettant que la masse totale du sang est égale au dixième du poids de l'animal, chiffre choisi à dessein beaucoup trop fort.

CHAPITRE IX.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DES ÉCHANGES GAZEUX RESPIRATOIRES.

Les variations pathologiques des échanges gazeux respiratoires sont encore fort incomplètement connues, ce qu'expliquent suffisamment les difficultés considérables que l'on rencontre, lorsqu'on essaie d'appliquer à des malades les procédés d'étude que nous avons exposés plus haut. On conçoit aussi que, par la nature même des choses, cette lacune n'ait pu être que très incomplètement comblée au moyen de l'expérimentation sur les animaux, et seulement dans quelques cas spéciaux.

§ I. Les échanges respiratoires dans la fièvre.

On sait combien a été long et prodigieusement touffu et obscur, le débat relatif aux échanges nutritifs chez le fébricitant. Pendant longtemps on a considéré ces échanges comme exagérés et l'on voyait dans cette « exagération des combustions organiques », la cause directe de l'hyperthermie. A la vérité le fébricitant élimine, toutes choses égales d'ailleurs, beaucoup plus d'urée, ou en général de déchets azotés, que l'homme normal ; mais cette suractivité des phénomènes de désassimilation ne porte que sur les matières albuminoïdes et n'est que relative, et nous montrerons dans une autre partie de cet ouvrage que les mutations de matière du fébricitant, dans leur ensemble, ne dépassent que fort peu celles de l'homme sain et restent très inférieures à celles de l'homme qui travaille. Il y a plutôt déviation vicieuse des échanges nutritifs qu'exagération dans l'ensemble des échanges.

A la donnée jadis classique de l'exagération des combustions dans la fièvre, s'est substitué la notion bien mieux assise d'un trouble dans la régulation de la

température. Ce n'est pas ici le lieu d'exposer cette conception nouvelle et les observations sur lesquelles elle s'appuie. On se contentera de montrer que toutes les données relatives aux échanges gazeux respiratoires dans la fièvre sont contraires à la théorie de l'exagération des combustions.

Considérons d'abord, avec C. von Noorden (1), la *période d'ascension* de la température. Les recherches calorimétriques de Gottlieb (2) et de Rosenthal (3) ont démontré que, pendant cette période, les pertes de chaleur que subit l'organisme sont considérablement diminuées, fait que confirme la simple observation clinique (refroidissement de la peau, etc.) et que vérifient les observations de Maragliano (4), qui a pu constater à l'aide du pléthismographe un rétrécissement notable des vaisseaux périphériques, c'est-à-dire un ralentissement de la circulation. Voici donc démontrée une première cause d'élévation de la température propre du corps, à laquelle les combustions intra-organiques sont tout à fait étrangères.

En ce qui concerne les échanges gazeux, Senator (5) a vu, chez le chien rendu fébricitant par des injections septiques, la production d'acide carbonique plutôt diminuée qu'augmentée dans le premier stade de la fièvre. Chez l'homme, les observations de Liebermeister (6) déposent à la vérité en sens contraire. Ce clinicien a vu, par exemple, dans un cas de fièvre intermittente, la production de l'acide carbonique dans la période du frisson, devenir deux fois et demie plus forte qu'à l'état normal, chiffre qui est à peine atteint lorsqu'il y a travail mécanique intense. Mais C. von Noorden fait remarquer ici qu'une partie de l'acide carbonique éliminé existait tout formé avant l'accès. La fièvre amène en effet une diminution de l'alcalinité du sang, ce qui provoque aussitôt le dégagement d'une partie de l'acide carbonique de ce liquide. Néanmoins il est certain que tout l'excès d'acide carbonique éliminé ne peut s'expliquer de la sorte, et qu'il y a eu certainement dans ce cas exagération de la production de ce gaz. Mais cette exagération est très variable d'un individu à l'autre et cette variabilité même suffirait déjà pour montrer que cette augmentation n'est pas liée au processus fébrile lui-même. Il ressort, en effet, avec une très grande vraisemblance des expériences faites sur l'homme, par Lœwy, à l'aide de la tuberculine, que c'est aux *contractions musculaires du frisson* qu'il faut attribuer cette augmentation. On a vu ailleurs combien les échanges gazeux respiratoires constituent, si l'on peut dire ainsi, un réactif délicat du travail musculaire (voy. p. 352 et 353), et quel est le rôle important que jouent les contractions musculaires involontaires dans le maintien de la température du corps, au moment où se produit un refroidissement périphérique exagéré. Si l'on réfléchit, d'autre part, aux différences individuelles considérables que présente le tableau clinique de l'accès fébrile au début, on ne sera pas surpris des variations que l'on

(1) C. von Noorden, *Pathologie der Stoffwechsels*, Berlin, 1893. — C'est à cet ouvrage que nous empruntons en grande partie les faits qui seront exposés dans le présent chapitre. Le lecteur trouvera là toute la bibliographie afférente à ces questions.

(2) Gottlieb, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXVIII, p. 167, 1891. (Expériences sur le chien.)

(3) Rosenthal, *Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol.*, 1888, p. 1. (Expériences sur l'homme.)

(4) Maragliano, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XIV, p. 309, 1888.

(5) Senator, *Unters. üb. d. fieberhaften Process*, Berlin, 1873, p. 58.

(6) Liebermeister, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. VII, p. 75, 1870; t. VIII, p. 153, 1871; t. X, p. 89 et 420, 1872.

peut observer dans l'étude des combustions respiratoires du fébricitant. Ici, en effet, le frisson initial sera très intense, et en même temps on observera, comme dans le cas de Liebermeister, une augmentation considérable de l'acide carbonique produit et une ascension rapide de la température; là, au contraire, le frisson sera modéré ou presque nul et le resserrement de la circulation périphérique, signalé plus haut, sera la cause à peu près exclusive de l'élévation de la température; celle-ci ne monte alors que lentement et les combustions intra-organiques ne sont que médiocrement accentuées (1).

En ce qui concerne la *période d'état*, on possède quelques observations portant sur l'homme et sur les animaux. Sans vouloir entrer ici dans la discussion des relations qui existent, dans l'état de fièvre, entre la désassimilation intra-organique et la production de chaleur — puisque cette question doit être étudiée dans la dernière partie de cet ouvrage — notons seulement ici que le maintien d'une température élevée n'est pas nécessairement liée d'une façon constante à une augmentation de la quantité d'oxygène consommé et d'acide carbonique produit. C'est ce qui ressort nettement des expériences de Senator (2) sur le chien, confirmées par celles de Krauss (3), celles de Lœwy (4) sur l'homme et par les essais calorométrique de Rosenthal (5). Voici quelles sont les conclusions de Lœwy qui a étudié les échanges respiratoires sur des malades atteints d'affections fébriles des organes respiratoires à l'aide de la méthode de Zuntz et Geppert (voy. p. 332).

Au cours de la fièvre, l'augmentation de la quantité d'oxygène consommé n'est pas un phénomène constant, mais il se produit néanmoins dans la majorité des cas. Cette augmentation est très variable et sans relation régulière avec le degré de l'hyperthermie. Elle est toujours médiocre là où le travail de la respiration et celui du cœur restent normaux; elle peut devenir considérable dans le cas contraire (6). Cette conclusion est conforme à une observation de Leyden (7) qui, dans le typhus exanthématique et la fièvre typhoïde, a trouvé l'excrétion d'acide carbonique augmentée de 37 p. 100 en moyenne, tandis que dans un cas de pneumonie, avec respiration fortement accélérée, cette augmentation s'élevait à 70 p. 100 environ.

Notons encore que l'hyperthermie une fois installée devient par elle-même une cause d'augmentation des combustions, ainsi qu'il ressort des expériences de Quinquaud (8) et de Pflüger (9).

(1) C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 190.

(2) Senator, *Ueber den fierberhaften Process*. Berlin, 1873; cité d'après C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 191.

(3) Krauss, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XVII, p. 160, 1890 (avec une bibliographie complète).

(4) Loewy, *Virchow's Arch.*, t. CXVI, p. 218, 1891; *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 361.

(5) Rosenthal, *Berl. klin. Wochenschr*, 1891, p. 785.

(6) Ce fait n'a rien de surprenant. Zuntz a calculé en effet qu'à l'état normal le travail de la respiration consomme environ 10 p. 100 et celui du cœur 3 p. 100 (et même davantage) de la quantité totale d'oxygène offerte à l'organisme. (Zuntz, *Verhandl. d. Ver. f. innere Med.*, t. XI, p. 233, Berlin, 1892, cité d'après C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 310)

(7) Leyden, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. VII, p. 536, 1870.

(8) Quinquaud, *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 23e année, p. 327, et *Comptes rendus*, t. CIV, p. 1542, 1887.

(9) Voy. Finkler, *Pflüger's Arch.*, t. XXIX, p. 229, 1882.

Finalement, C. von Noorden (1) conclue que si l'on défalque l'augmentation provenant de l'accélération des mouvements respiratoires et cardiaques; si d'autre part on tient compte de l'influence exercée par la température elle-même sur les combustions, on arrive à cette constatation que les combustions intra-organiques sont haussées au plus de 5 à 10 p. 100 par rapport à l'état normal. Si l'on considère, d'autre part, qu'à l'état normal les oxydations sont augmentées de 20 à 25 p. 100 lorsqu'on passe de l'état de repos, non pas à un travail musculaire intense, mais simplement à l'état d'activité que comportent les actes ordinaires de la vie courante, on en arrive à conclure que, chez le fébricitant, il se produit une quantité de chaleur bien inférieure à celle que dépense un adulte dans la vie ordinaire, et conséquemment que *les causes de la consomption fébrile doivent être cherchées ailleurs que dans l'augmentation des combustions intra-organiques.*

§ II. Maladies des organes de la respiration et de la circulation.

Le problème le plus important qui se présente ici, est l'étude de l'influence exercée par la dyspnée sur les échanges respiratoires (2).

Lorsqu'il n'existe que des troubles circulatoires, sans diminution de la ventilation pulmonaire — comme il arrive, par exemple, dans les altérations valvulaires du cœur gauche, — on se trouve en présence d'un simple ralentissement de la circulation, circonstance qui est plutôt de nature à rendre plus complète l'artérialisation du sang dans le poumon. Si néanmoins on observe, dans ces conditions, une cyanose plus ou moins prononcée des parties périphériques (nez, oreilles, doigts), ce fait tient à la circulation plus lente du sang dans les régions cyanosées elles-mêmes. Cette lenteur de la circulation fait que dans un temps donné une moindre quantité de sang est offerte aux tissus, et ceux-ci compensent cette diminution de l'irrigation sanguine en poussant beaucoup plus loin la désoxydation du sang qui leur est offert.

La quantité d'oxygène finalement amenée aux tissus et consommée par ceux-ci, peut donc rester la même, mais il est clair que la tension de l'oxygène dans les capillaires tombe beaucoup plus bas qu'à l'état normal, et que le courant d'oxygène qui va du sang vers les tissus ne s'opère point suivant le même régime qu'à l'état normal. La nutrition des tissus peut s'en trouver atteinte, et C. von Noorden rappelle à ce propos les malformations ou arrêts de développement que l'on observe souvent au niveau des phalanges chez les malades en état de cyanose chronique, et en général le retard que l'on constate dans le développement des individus atteints depuis leur premier âge de troubles circulatoires.

Le problème est plus compliqué lorsqu'il y a en même temps diminution de la ventilation pulmonaire, comme il arrive dans les cas de pneumonie, de bronchite ou d'emphysème. La tension de l'oxygène, dans certains territoires pulmonaires, est alors très inférieure à ce qu'elle est à l'état physiologique, et le

(1) C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 193.
(2) Voy. C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 309.

sujet se trouve, au moins partiellement, dans des conditions analogues à celles que réalise la respiration dans un milieu raréfié. Les phénomènes observés dans un tel milieu sur l'homme et sur les animaux pourraient à la rigueur fournir quelques déductions applicables *a priori* aux cas pathologiques considérés, mais nous possédons sur ce point les constatations, plus précieuses encore, fournies par l'expérimentation directe.

Geppert (1), en effet, à qui l'on doit des améliorations si heureuses de la technique analytique des gaz en physiologie, a étudié avec soin la respiration chez les bronchitiques et les emphysèmateux. Chez ces malades on constate, chose curieuse, que l'air expiré est plus riche en oxygène et moins riche en acide carbonique qu'à l'état normal. Leur poumon est composé en effet de parties restées indemnes, et de territoires où la ventilation est insuffisante. Il résulte de là que le sang qui quitte le poumon est au total moins riche en oxygène et plus riche en acide carbonique qu'à l'état normal. Mais ce sont là des conditions dont la conséquence prochaine est une excitation des centres nerveux et une accélération de la respiration. Cette accélération n'améliore guère la ventilation des parties malades les plus fortement obstruées; elle amène, au contraire, une *ventilation forcée* des parties saines, et comme l'air expiré provient presque uniquement de ces parties, on comprend qu'il possède la composition indiquée plus haut.

Il est probable que, malgré cette ventilation forcée, le sang qui sort du poumon est moins oxygéné que le sang normal; là est sans doute la cause de la réduction plus forte qu'il subit dans les tissus et qui se manifeste à l'extérieure par la cyanose de certaines régions, mais l'intensité des combustions respiratoires n'en paraît pas atteinte, ainsi que le démontrent les expériences faites par Hannover et par Möller sur des bronchitiques, des phtisiques (et des cardiaques). Ainsi Möller (2) a mesuré sur 7 malades, à l'aide du grand appareil de Pettenkofer et Voit, l'élimination, par kilogramme et par heure, des quantités d'acide carbonique que voici :

1. Exsudat pleurétique (jusqu'à la 2e côte).	0gr,532
2. Exsudat pleurétique.	0 ,482
Le même sujet après guérison.	0 ,486
3. Pleurésie en voie de guérison	0 ,622
4. Emphysème.	0 ,450
5. Phtisie pulmonaire	0 ,543
6. Id.	0 ,612
7. Id.	0 ,565
Chiffres normaux d'après Möller	0 ,487-0,633

A la vérité, ces chiffres sont le plus souvent voisins de la limite inférieure des oscillations normales; mais ces malades étaient encore capables d'efforts musculaires assez sérieux, ce qui revient à dire que l'organisme n'avait pas tendu jusqu'à leurs dernières limites les mécanismes compensateurs (accélération de la respiration et du cœur) dont il dispose. Il est donc permis de conclure que,

(1) Geppert, *Charité-Annalen*, t. IX, p. 283, 1884.
(2) Möller, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XIV, p. 542, 1878.

malgré la dyspnée et l'oxygénation insuffisante qui peut en résulter pour le sang, les combustions intra-organiques se maintiennent sensiblement au taux normal, et c'est là encore une démonstration frappante de la loi physiologique énoncée par Pflüger et Voit. (Voy. p. 363.)

Ajoutons cependant que l'on ignore si l'organisme peut supporter pendant longtemps un pareil état de choses, et si les cellules, qui n'empruntent qu'avec peine à un sang médiocrement aéré la quantité d'oxygène dont elles ont besoin, ne finissent pas par restreindre l'activité de leurs échanges chimiques. A en juger cependant, d'après des expériences faites sur les animaux, ce ralentissement des combustions organiques se produit fort tard. Si chez des chiens on provoque des dyspnées considérables (par pneumothorax, section du nerf vague), on constate que la consommation d'oxygène et l'élimination d'acide carbonique ne diminuent nettement que dans la période agonique (1).

Ce qui précède n'implique pas, bien entendu, que les combustions intra-organiques ne sont en aucune façon touchées par la dyspnée. Elles paraissent, en effet, modifiées qualitativement. Senator (2) a signalé la présence du glucose dans l'urine du chien en état de dyspnée, et Dastre (3) a fortement insisté sur l'augmentation du sucre dans le sang (glycémie asphyxique). D'autre part, Hoppe-Seyler et ses élèves (4) ont démontré la présence constante de l'acide lactique dans les urines (lactacidurie asphyxique). Notons enfin que chez des chiens respirant dans un air raréfié, Lœvy (5) a vu le quotient respiratoire augmenter, ce qui ne s'explique guère que par la formation de produits de combustion incomplète. On reviendra sur cette question dans le chapitre relatif à l'étude des échanges nutritifs dans les maladies.

§ III. Maladies du sang.

Les expériences relatées à propos de l'influence des saignées sur les échanges respiratoires ont démontré que ces échanges sont plutôt activés que diminués même par des soustractions de sang considérables. Néanmoins, comme dans un certain nombre de cas on avait observé (6) que la consommation d'oxygène, après être restée normale pendant quelque temps, avait fini par s'installer à un taux très inférieur à la normale, on en avait conclu que dans les anémies les combustions devaient être également ralenties. On était d'ailleurs sous l'empire de cette idée préconçue, à savoir que, l'apport d'oxygène se trouvant diminué par le fait de l'hypoglobulie, la consommation de ce gaz devait nécessairement en souffrir. Mais ici encore, une observation plus précise a montré l'exactitude de la loi physiologique de Pflüger et Voit. (Voy. p. 363.)

Grüber a constaté en effet chez le lapin que les combustions respiratoires res-

(1) Voy. C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 314. — On observe le même fait à la suite de saignées (voy. p. 335).

(2) Senator, *Virchow's Arch.*, t. XLII, p. 1, 1868.

(3) Dastre, *De la glycémie asphyxique*, thèse de Paris, 1879, et *Société de biologie*, 1891.

(4) Voy. la dernière partie de cet ouvrage.

(5) Loewy. *Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol.*, 1892, p. 545.

(6) En particulier dans les expériences de Bauer (p. 355).

tent normales non seulement aussitôt après la saignée, mais encore pendant tout le temps que dure la régénération des globules. Si l'on pousse la saignée jusqu'à un degré où la consommation d'oxygène commence à baisser, il ne s'installe point un nouveau régime, où l'organisme restreignant ses besoins, vivrait sur le pied d'une moindre consommation d'oxygène, mais on voit au contraire la mort survenir à bref délai. D'autre part, Pettenkofer et Voit (1), Krauss et Chvostek (2), Bohland et Geppert (3), ont montré que, dans les cas, mêmes graves, de leucémie, d'anémies diverses, de chlorose, d'anémies pernicieuses, d'anémies par anchylostomes, les combustions sont aussi intenses que chez l'homme normal pris dans les mêmes conditions de repos et d'alimentation. Krauss et Chvostek ont montré pour des anémics graves, des leucémies, des chloroses, que l'organisme trouve non seulement la quantité d'oxygène nécessaire au maintien du taux normal des combustions, mais encore le surplus, souvent énorme, exigé par diverses opérations physiologiques, telles que le travail musculaire par exemple.

Ainsi, malgré la diminution souvent énorme du courant d'oxygène qui va baigner les tissus, l'organisme parvient à faire face, aussi bien qu'à l'état normal, aux besoins de ses tissus; mais cet effet ne s'obtient pas sans la mise en jeu de divers mécanismes compensateurs, qui sont, notamment chez les anémiques, l'accélération de la respiration et du cœur. De plus, le sang est réduit par les tissus plus profondément qu'à l'état normal et devient plus noir et plus pauvre en oxygène (4).

Ce qui paraît donc bien établi aujourd'hui, c'est que l'état de dépérissement de l'organisme, dans les maladies du sang, ne peut plus s'expliquer par cette simple affirmation que les tissus ne trouvent dans le sang qu'une quantité insuffisante d'oxygène. En fait, on constate qu'ils parviennent à emprunter au liquide nourricier autant d'oxygène qu'à l'état normal.

L'explication du dépérissement de l'organisme doit donc être cherchée plus loin. Elle réside, dit C. von Noorden (5), dans les tissus mêmes qui, obligés d'extraire leur oxygène d'un sang pauvre, ne parviennent à s'alimenter suffisamment qu'au prix d'un « effort », nuisible à la longue. On se représente mal en quoi consiste cet effort. Pourtant on conçoit que si, malgré le trop faible écart qui existe chez l'anémique entre la tension de l'oxygène dans le sang et les tissus, ceux-ci parviennent néanmoins à s'oxygéner suffisamment, l'afflux d'oxygène, du sang vers les tissus, se fasse suivant un régime différent du régime normal, d'où résulte une altération du chimismes des cellules. C'est cette altération qui est devenue le point central de la question.

Il faut bien reconnaître que cette conception est moins claire que celle de nos prédécesseurs, qui expliquaient tout par l'apport insuffisant d'oxygène. Mais cette explication n'est plus aujourd'hui soutenable, et l'on voit finalement que c'est moins du côté des échanges respiratoires des anémiques que du côté de

(1) Pettenkofer et Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. V, p. 319, 1869.
(2) Krauss et Chvostek, *Wien. med. Wochenschr.*, 1891, n° 33.
(3) Voy. la *Dissert. inaug.* de R. Meyer, Bonn, 1892.
(4) Finkler, *Pflüger's Arch.*, t. X, p. 368, 1875.
(5) C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 335.

leurs mutations de matières qu'il convient de diriger actuellement les recherches. Ce que l'on sait sur ce point sera exposé dans la dernière partie de cet ouvrage.

§ IV. Affections diverses.

Diabète. — Les échanges respiratoires ont été étudiés chez le diabétique par Pettenkofer et Voit, qui se sont servi de leur appareil, et par Leo, qui a mesuré la consommation d'oxygène à l'aide de la méthode de Zuntz et Geppert (voy. p. 332). Dans cinq cas, la quantité d'oxygène consommée fut par kilogramme et par minute :

Oxygène consommé.	Quotient respiratoire.
—	—
4^{cc},27	0,66
4 ,01	0,80
3 ,48	0,80
2 ,84	0,81
3 ,87	0,74

On voit que les écarts ne sortent pas des limites normales (voy. p. 339). Ils s'expliquent au surplus, comme le fait remarquer C. von Noorden (1), lorsqu'on examine chaque cas à part. C'est ainsi que la faiblesse du quatrième résultat s'explique par ce fait qu'il s'agissait d'un sujet obèse chez lequel par conséquent des masses graisseuses considérables, fort peu actives au point de vue des combustions, venaient augmenter le poids total. On remarquera aussi la faiblesse du quotient respiratoire dans la première observation (0,66). Le sujet éliminait des quantités énormes de sucre et n'en brûlait donc que fort peu. Or, le quotient respiratoire dans la combustion des hydrates de carbone est égal à l'unité (voy. p. 349). Il devait donc, dans l'espèce, s'éloigner autant que possible de cette valeur. L'intensité des combustions ne paraît donc pas atteinte chez le diabétique, qui consomme, au moins dans la période d'état de la maladie, des quantités normales d'oxygène. Mais on verra que, par le fait de la glycosurie, la nature et les produits de ces combustions présentent des anomalies pathologiques.

Goutte. — On admet en général qu'il y a, dans la goutte, ralentissement des combustions. Mais cette théorie s'appuie surtout sur le fait de l'accumulation dans l'organisme de l'acide urique, considéré comme produit d'une combustion incomplète des albuminoïdes. Mais aucune expérience n'a été faite encore en vue de mesurer l'influence de la goutte sur la quantité d'oxygène consommée.

Obésité. — On ne possède que deux observations dans lesquelles l'intensité des combustions respiratoires a été mesurée chez des obèses. Elles sont de Zuntz et C. von Noorden et ont porté sur une fille de 35 ans et un homme de 30 ans. Les quantités d'acide carbonique éliminé ont oscillé, par kilogramme

(1) C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 387.

et par minute, dans le premier cas entre 2^{cc},27 et 3^{cc},48, et dans le second cas entre 1^{cc},91 et 2^{cc},73. C. von Noorden (1) fait remarquer que ces chiffres sont faibles et voisins des limites inférieures des chiffres normaux. Peut-être s'expliquent-ils suffisamment par ce fait que le poids du sujet est augmenté de toute la surcharge graisseuse qui ne compte pour ainsi dire pas au point de vue des combustions, sans qu'il soit nécessaire d'admettre que, dans le reste de l'organisme, le pouvoir comburant des cellules est diminué.

Maladies du rein. — On possède une observation de Hannover (2) sur un sujet atteint de néphrite et qui exhalait à l'état d'acide carbonique 0^{gr},142 de carbone par kilogramme et par minute, tandis qu'à l'état normal, Hannover trouvait par sa méthode 0^{gr},137, soit à peu près le même chiffre.

(1) C. von Noorden, *loc. cit.*, p. 448.
(2) Cité d'après C. von Noorden, p. 360.

LIVRE III.

LYMPHE ET CHYLE.

GÉNÉRALITÉS.

Le système lymphatique est constitué par un ensemble de vaisseaux prenant naissance dans les lacunes du tissu conjonctif, et se réunissant entre eux pour constituer finalement deux troncs, le canal thoracique et la veine lymphatique, qui s'abouchent dans les veines sous-clavières.

A l'état de jeûne le liquide qui est collecté par le canal thoracique — et qui représente la très grande partie de la lymphe de l'organisme — est un liquide homogène. Pendant la digestion, au contraire, il se mêle à la lymphe charriée par le canal thoracique une lymphe spéciale provenant des intestins et qu'on appelle le *chyle*.

On étudiera dans le présent livre :

1° La composition et les propriétés chimiques de la lymphe et du chyle ;

2° La formation et le rôle de la lymphe ;

3° La composition des sérosités et des exsudats et transsudats pathologiques, c'est-à-dire d'un ensemble d'humeurs normales et pathologiques que leur composition rapproche de la lymphe et du sérum sanguin.

CHAPITRE I.

CARACTÈRES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE LA LYMPHE ET DU CHYLE

§ I. Lymphe.

La lymphe est, comme le sang, un liquide albumineux et salé, tenant en suspension des éléments anatomiques, des globules. En faisant abstraction de ces élements figurés, on peut dire qu'au point de vue qualitatif, la lymphe ressemble beaucoup au plasma. Quantitativement elle diffère constamment de ce dernier par une moins grande richesse en matières albuminoïdes, bien que sa composition puisse varier d'un tronc lymphatique à un autre, et plus encore d'un individu à un autre, dans des limites assez étendues.

La lymphe est, comme le plasma, légèrement colorée en jaune. Sa réaction est alcaline. Sa densité varie entre 1012 et 1022. Elle est parfois limpide, ou seulement opalescente à cause des éléments anatomiques qu'elle contient, parfois laiteuse par suite de la présence des gouttelettes graisseuses qu'elle charrie. Au microscope on y trouve, à côté des corpuscules graisseux, des globules blancs en nombre très variable et quelques globules rouges.

A sa sortie du corps, la lymphe se coagule en 3 à 20 minutes, en fournissant de 0,4 à 0,8 p. 1000 de fibrine, beaucoup moins par conséquent que n'en donne le plasma sanguin. Le liquide qui entoure le caillot, et qui représente le sérum de la lymphe, contient, comme le sérum du sang, des matières albuminoïdes (sérum-albumine et sérum-globuline), des graisses, de la lécithine et de la cholestérine, des matières extractives, des sels minéraux et des gaz (1).

(1) Pour les gaz de la lymphe, voy. le chapitre relatif aux échanges respiratoires entre le sang et les tissus.

Quant au plasma lymphatique, que l'on peut obtenir en opérant rapidement, au moyen de la force centrifuge, le dépôt des éléments figurés, il contient en outre du fibrinogène et du ferment de la fibrine, mais il en renferme peu. Aussi la coagulation ne se produit-elle que lentement, et elle n'est en général pas complète du premier coup, mais ne s'achève que par une série de coagulations successives. Quant au phénomène en lui-même, il est susceptible des mêmes explications que celui de la coagulation du sang.

En ce qui concerne la composition quantitative de la lymphe, les données fournies par les diverses analyses présentent souvent des divergences considérables. La composition de la lymphe varie en effet avec les territoires considérés. La lymphe est par exemple plus riche en globules blancs en aval qu'en amont des ganglions lymphatiques. On verra d'autre part que sa composition peut varier rapidement, et dans des limites considérables, sous l'action de certains lymphagogues. Enfin pendant la digestion sa richesse en corps gras peut s'élever considérablement. Munk et Rosenstein (1) ont étudié récemment chez une femme la lymphe qui s'écoulait d'une fistule de la cuisse, puis de la jambe et qui déjà 2 heures après un repas riche en graisse devenait laiteuse. Dès la 3e et la 4e heures, le liquide contenait 45 p. 1.000 de graisse, et, dans le cours des 13 premières heures qui suivaient le repas, on retrouvait dans le liquide fourni par la fistule jusqu'à 60 p. 100 de la graisse ingérée. On comprend donc aisément que les résultats des différentes analyses puissent présenter des écarts considérables.

Pour la lymphe humaine, on possède quelques analyses portant sur des liquides de fistule recueillis, bien entendu, dans des conditions pathologiques. Telles sont les analyses de Gubler et Quévenne (2) de Scherer (3), de Hensen et Dähnhardt (4) dont nous donnons ci-après les résultats, rapportés à 1.000 p. en poids:

	GUBLER et QUEVENNE		SCHERER	HENSEN et DÆHNHARDT			
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Eau	939,9	934,8	957,6	987,7	—	986,13	985,20
Matières solides	60,1	65,2	42,4	12,3	—	13,87	14,80
Fibrine	0,5	0,6	0,4	2,6 (Fibrine, Globuline, Sérum-albumine)	1,070		
Globuline	42,7 (Globuline et Sérum-albumine)	42,8	34,7		0,894	3,811 (Globuline à Matières extractives)	6,875 (Globuline à Matières extractives)
Sérum-albumine					1,408		
Graisses, cholestérine, lécithine	3,8	9,2	—	0,03	—		
Matières extractives	5,7	4,4	—	1,28	—		
Sels	7,3	8,2	7.2	8,38	—	10,06	7,924

Dans la lymphe qui a fait l'objet de l'analyse IV, les matières minérales avaient la composition que voici :

(1) Munk et Rosenstein, *Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol.*, 1890, p. 376.
(2) Gubler et Quévenne, *Gaz. méd. de Paris*, 1854, nos 24, 27, 30 et 34.
(3) Scherer, *Verhandl. de med.-phys. Gesellsch. zu Würzburg*, t. VII, p. 268.
(4) Hensen et Dähnhardt, *Virchow's Arch.*, t. XXXVII, p. 55 et 68.

Pour les sels solubles :

$NaCl$	6,148
Na^2O	0,573
K^2O	0,496
CO^2	0,638
SO^3, P^2O^5 et pertes	0,221

Pour les sels insolubles :

CaO	0,132
MgO	0,011
Fe^2O^3	0,006
P^2O^5	0,118
CO^2	0,015
$MgCO^3$ et pertes	0,021

Cette lymphe contenait en outre 0,16gr d'ammoniaque pour 100 p. en poids.

La lymphe étudiée par Munk et Rosenstein, dont il a été question plus haut, était à l'état de jeûne, un liquide jaune verdâtre, opalescent, et renfermant 3,7 à 5,5 p. 100 de matériaux solides parmi lesquels 3,4 à 4,1 p. 100 de matières albuminoïdes, 0,05 à 0,13 p. 100 d'extrait éthéré et (en chiffres ronds) 0,1 p. 100 de sucre. Les matières extractives azotées, autres que l'albumine, représentaient 0,05 à 0,07 p. 100 d'azote. Les sels (0,8 — 0,9 p. 100) étaient surtout représentés par du chlorure de sodium (0,55 à 0,58 p. 100) et le carbonate de soude (0,24 p. 100). La potasse n'y existait qu'en faible quantité (environ 30 fois moins que de soude); les phosphates correspondaient à 0,017 — 0,021 p. 100 de P^2O^5. — A jeun il s'écoulait, à l'état de repos, environ 70 — 120gr de lymphe par heure et pendant la digestion jusqu'à 150gr par heure, contenant après un repas riche en graisse jusqu'à 11gr de graisse, tandis que le sang ne donnait au même moment que 0,16 p. 100 d'extrait éthéré.

Les analyses exécutées sur la lymphe des animaux ont donné des résultats plus concordants. Voici d'abord une analyse de lymphe provenant des vaisseaux du cou d'un jeune poulain soumis à une alimentation normale (C. Schmidt) (1).

(1) Cité d'après Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, trad. par Schlagdenhauffen, Paris, 1880, p. 549; le travail original se trouve dans : *Bulletin de Saint-Pétersb.*, t. IV, p. 355, 1861.

1.000 PARTIES DE LYMPHE CONTIENNENT				DANS 1.000 PARTIES	
Principes constitutifs	Sérum 955,17	Caillot 44,83	Total	Sérum	Caillot
Eau	914,68	40,68	955,56	957,61	907,32
Matières solides	40,49	4,15	44,64	42,39	92,62
Fibrine	»	2,18	2,18	»	48,66
Albumine	30,59	1,54	34,99	32,02	34,36
Corps gras	1,17			1,23	
Matières extractives	1,69			1,78	
Sels minéraux	7,04	0,43	7,47	7,36	9,66
Chlorure de sodium	5,40	0,27	5,67	5,65	6,07
Soude	1,24	0,03	1,27	1,30	0,60
Potasse	0,11	0,05	0,16	0,11	1,07
Acide sulfurique	0,08	0,01	0,09	0,08	0,18
Acide phosphorique (combiné aux alcalis)	0,02		0,02	0,02	0,15
Phosphates terreux	0,19	0,07	0,26	0,20	1,59

Nasse (1) a trouvé dans 1.000 p. en poids de lymphe de chien les proportions suivantes :

	A JEUN	ALIMENTATION carnée	ALIMENTATION végétale
Eau	954,68	953,70	958,20
Matières solides	45,32	46,30	41,70
Fibrine	0,591	0,716	0,455
Na Cl	6,72	6,50	6,77

Parmi les matériaux azotés, autres que les matières albuminoïdes, figure l'urée, que l'on retrouve ici à peu près dans les mêmes proportions que dans le sang, ainsi qu'il ressort des résultats que voici, obtenus par A. Wurtz (2).

ANIMAUX	ALIMENTATION	URÉE CONTENUE DANS 1.000 PARTIES		
		Sang	Chyle	Lymphe
Chien	Viande.	0,09	»	0,16
Id.	Id.	»	0,18	»
Vache	Trèfle.	0,19	0,19	0,19
Taureau	Trèfle, colza.	»	0,19	0,21
Bouc	Fromage ordinaire.	0,25	0,28	»
Cheval	Id.	»	»	0,12

(1) H. Nasse, *Zwei Abhandl. ueber Lymphbildung* (Acad. Gelegenheitsschrift), Marburg, 1872; cité d'après Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 592.
(2) A. Wurtz, *Comptes rendus*, t. XLIX, p. 453.

Les variations de composition de la lymphe dans diverses conditions physiologiques ou pathologiques sont encore assez mal connues. Dans le cas de Munk et Rosenstein cité plus haut, l'influence la plus marquée était celle que produit l'ingestion des graisses. La teneur en graisse qui était à l'état de jeûne de 1 p. 100 environ, et même moins, s'élevait rapidement, sous l'influence du repas, à 4,3—4,5 p. 100. L'influence des hydrates de carbone est beaucoup moins sensible. Après un repas de 100gr d'amidon et sucre, on ne retrouvait guère dans la lymphe recueillie que 1 p. 100 du glucose alimentaire, et la proportion relative allait de 0,095 p. 100 (à l'état de jeûne) à 0,13, à 0,16, puis à 0,21 p. 100, ce qui confirme la théorie généralement admise d'après laquelle le glucose est presque entièrement absorbé par les voies sanguines. Le dosage des albuminoïdes conduit à à la même conclusion en ce qui concerne les voies d'absorption des matériaux azotés.

Les gaz de la lymphe et leurs variations ont été étudiés dans le chapitre relatif à la tension des gaz dans les tissus.

§ II. Chyle.

A l'état de jeûne les lymphatiques de l'intestin contiennent un liquide qui ne se distingue en rien de la lymphe des autres troncs lymphatiques; mais sitôt que la digestion est commencée et qu'il y a absorption de graisses, on voit ces lymphatiques se gonfler et se remplir d'un liquide laiteux. Cette lymphe particulière a reçu le nom de *chyle*.

C'est un liquide blanchâtre, laiteux, se coagulant spontanément au bout de quelques minutes, et donnant, comme la lymphe, un caillot très mou, se déchirant très facilement. Il est riche en globules blancs, surtout au niveau des glandes lymphatiques du mésentère et de la citerne de Pecquet. Dans le canal thoracique le chyle est moins riche en globules, moins riche aussi en corpuscules graisseux à cause de son mélange avec la lymphe.

Ces corpuscules graisseux sont d'une ténuité extrême, et après le mélange de la lymphe du canal thoracique avec le sang, ils circulent pendant quelque temps dans le réseau sanguin, sans produire d'ailleurs, même dans les capillaires les plus fins, aucune obstruction (1). Puis, au bout de quelques heures, le sérum sanguin perd peu à peu l'aspect laiteux qu'il avait pris, et la graisse disparaît.

Ces graisses sont constituées par des graisses neutres (triglycérides) accompagnées de petites quantités de savons. Quant à la nature de cette graisse, elle dépend de la composition des graisses ingérées. En faisant absorber à leur malade de l'acide érucique, Munk et Rosenstein ont retrouvé cet acide en saponifiant les graisses neutres de la lymphe que fournissait la fistule.

La composition du chyle est aussi variable que celle de la lymphe. Nous don-

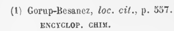
(1) Au contraire, la graisse qui pénètre accidentellement dans le sang, par fracture des os longs et traumatisme de la moelle osseuse par exemple, produit parfois des œdèmes pulmonaires graves. C'est que le sang, malgré sa réaction alcaline, ne peut émulsionner une graisse neutre, absolument dépourvue d'acides gras libres, comme la graisse de la moelle osseuse.

nous ci-après, dans un tableau emprunté à Gorup-Besanez (1), un aperçu de la composition du chyle de l'homme et de divers animaux :

PRINCIPES CONSTITUTIFS contenus dans 1.000 parties	CHEVAL — Simon	CHAT — Nasse	ANE — Rees	CHIEN — C. Schmidt	VACHE — Lassaigne	HOMME — O. Ress.
	I	II	III	IV	V	VI
Eau	928,23	905,7	902,97	916,65	964,40	905,0
Matières solides	71,77	94,3	97,63	83,35	35,60	95,0
Fibrine	0,72	1,3	3,70	2,12	0,95	traces
Albumine	49,89	48,90	35,16	35,79	28,00	70,80
Corps gras	»	32,70	36,01	33,02	0,40	9,20
Matières extractives }	11,42	»	15,65	4,03	0,55	»
Sels }		11,40	7,11	8,39	5,70	»
Chlorure de sodium	»	7,10	»	»	5,00	»
Sels alcalins	»	2,30	»	»	0,20	»
Sels terreux	»	2,00	»	»	0,30	»
Oxyde de fer	»	traces	»	»	»	»

L'analyse I est une moyenne de 3 opérations portant sur du chyle de cheval qui provenait du canal thoracique. L'animal avait été fourragé avec de l'avoine et des pois. L'analyse IV se rapporte au chyle d'un supplicié.

Citons encore les résultats complets d'une analyse de C. Schmidt, *loc. cit.*, portant sur le chyle d'un poulain. L'animal avait reçu, 3 heures avant l'expérience, une bouillie à la farine mélangée à du son :


(1) Gorup-Besanez, *loc. cit.*, p. 557.

PRINCIPES CONSTITUTIFS	1.000 PARTIES DE CHYLE RENFERMENT			1.000 GRAMMES	
	Sérum 967,44	Caillot 32,56	Total 956,19	de sérum contiennent	de caillot contiennent
Eau	927,29	28,90	956,19	958,50	887,59
Corps solides	40,15	3,66	43,81	41,60	112,44
Corps gras	0,48	0,05	0,53	0,50	1,54
Savons	0,27	0,01	0,28	0,28	0,27
Fibrine	—	1,27	1,27	—	38,95
Albumine	29,85	2,15	34,24	30,85	65,96
Matières extractives	2,24				
Hématine	—	0,06	0,06	—	2,05
Fer de l'hématine	—	—	—	—	0,14
Sels, non compris l'oxyde de fer	7,31	0,18	7,49	7,55	5,46
Chlorure de sodium	5,76	0,08	5,84	5,95	2,30
Soude	1,13	0,04	1,17	1,17	1,32
Potasse	0,11	0,02	0,13	0,11	0,70
Acide sulfurique	0,05	—	0,05	0,05	0,01
Acide phosphorique combiné aux alcalis	0,02	0,03	0,04	0,02	0,85
Phosphate de calcium	0,19	0,01	0,20	0,20	0,25
Phosphate de magnésium	0,5	—	0,05	0,05	0,03
Poids des cendres après incinération	8,11	0,20	8,31	8,38	6,26
Acide carbonique des cendres	0.80	0,02	0,82	0,83	0,60

L'hématine qui figure dans ce tableau provenait évidemment du mélange accidentel d'un peu de sang et doit être déduite.

Ces analyses montrent qu'à part les graisses, la lymphe et le chyle présentent sensiblement la même composition, qu'au surplus la proportion des graisses peut varier dans des limites très étendues. Dans 16 analyses de chyle de cheval, les graisses oscillèrent entre 36,01 p. 1.000 et à peu près 0 (1) :

Citons encore une analyse de chyle du canal thoracique chez l'homme, obtenu grâce à une fistule permanente d'origine opératoire et étudié par N. Paton (2).

	I	II	IV
Matières solides	56,7 p. 1.000	46,6 p. 1.000	41,9 p. 1.000
Matières minérales	6,72 —	6,5 —	6,25 —
Matières organiques	49,98 —	40,1 —	35,65 —
Matières albuminoïdes	12,2 —	13,7 —	—

Dans une portion III les matières albuminoïdes furent de 11,0 p. 1.000, l'extrait éthéré de 27,0 p. 1.000; dans l'analyse II l'extrait éthéré a donné 24,06 p. 1.000 de graisses, 0,6 p. 1.000 de cholestérine et 0,36 p. 1.000 de lécithine. La proportion de

(1) Cité d'après Gorup-Besanez, *loc. cit.*, p. 558.
(2) N. Paton, *Journ. of. physiol.*, t. 11, p. 109, 1890.

graisse est, comme on le voit, très considérable, fait qui tenait à la grande richesse de l'alimentation en corps gras (de 50 à 80^{gr} de graisses par jour).

Dans une analyse de liquide chyleux épanché dans la plèvre, Hoppe-Seyler (1) a trouvé 7,22 p. 1.000 de graisses, et d'un épanchement chyleux du péricarde K. Hasebrock (2) en a retiré 10,77 p. 1.000 à côté de 3,34 p. 1.000 de cholestérine et 1,77 p. 1.000 de lécithine.

C. Schmidt admet, d'après deux déterminations, que chaque kilogramme de poids vif produit, en 24 heures, 61^{gr},2 de chyle, dont 34^{gr} proviendraient de l'intestin et 27^{gr},3 seraient constitués par la lymphe. Mais Hoppe-Seyler incline à penser que la partie provenant de l'intestin doit être plus faible encore. Dans le cas de N. Paton, l'écoulement de chyle était de 2 — 3^{cc} par minute, ce qui fait un peu plus de 120^{cc} par heure. C'est aussi ce que recueillaient, à peu près, Munk et Rosenstein dans le cas cité plus haut (3).

Les gaz du chyle ont été étudiés, avec ceux de la lymphe, à la suite des gaz du sang.

(1) L'analyse complète se trouve dans Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 597.

(2) K. Hasebroek, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XII, p. 289, 1888.

(3) Pour la discussion des quantités de lymphe produites par divers animaux, voy. Heidenhain, *Pflüger's Arch.*, t. XLIX, p. 211, 1891.

CHAPITRE II.

DE LA FORMATION ET DU RÔLE DE LA LYMPHE.

§ I. Généralités.

Les recherches de Ludwig et de ses élèves ont établi que le système lymphatique prend ses origines dans les espaces de forme irrégulière que les éléments anatomiques des organes (capillaires, faisceaux de tissu conjonctif, fibres musculaires ou nerveuses, cellules et conduits des glandes, etc.), laissent inoccupés entre eux. La lymphe, produite aux dépens du sang des capillaires, remplit ces *espaces lymphatiques*, contourne et baigne incessamment tous les éléments anatomiques, puis, reprise par les vaisseaux lymphatiques, elle est ramenée par le canal thoracique au sang veineux du cœur droit. La lymphe reçoit du sang, et transmet aux cellules, les matériaux nécessaires à leur nutrition, et se charge de leurs produits de déchets. Elle représente donc l'intermédiaire nécessaire entre le sang et les tissus (1) et le véritable milieu intérieur dans lequel se passent les phénomènes d'assimilation et de désassimilation des éléments cellulaires. La production de la lymphe aux dépens du sang constitue donc un problème fondamental dans l'étude de la physiologie cellulaire.

Il convient de faire remarquer ici, avec Heidenhain (2), que, théoriquement

(1) Il n'y a qu'une seule exception à cette règle : c'est celle que présente la capsule de Bowmann dans le rein. Là, l'eau et certains matériaux provenant du sang du glomérule passent directement des capillaires dans la capsule, sans traverser au préalable des espaces lymphatiques.

(2) Heidenhain, *Pflüger's Arch.*, t. XLIX, p. 211, 1891.

du moins, il est impossible de concevoir le courant lymphatique comme provenant uniquement du sang. En effet les éléments cellulaires abandonnent à la lymphe leurs produits de déchets. Or, ceux-ci ne passent pas, des cellules dans les espaces lymphatiques environnants, sans qu'il y ait en même temps passage d'eau. Il est difficile d'admettre que la teneur en eau des tissus est toujours la même, et comme ceux-ci sont très riches en eau (75 p. 100 en moyenne), on peut concevoir cette excrétion des produits de déchets, de la cellule vers les espaces lymphatiques, comme accompagnée d'un courant de liquide qui, dans certaines conditions, peut être considérable. Il y aurait donc lieu de considérer la lymphe comme formée par le mélange d'une *hémolymphe* (*Blutlymphe*) provenant du sang, et d'une *histolymphe* (*Gewebslymphe*) provenant des tissus.

Cette distinction faite, voyons comment on explique la production de la lymphe aux dépens du sang.

§ II. La théorie physique de la filtration.

Dans cette théorie, défendue surtout par Ludwig et ses élèves, et encore aujourd'hui très généralement acceptée, on considère la lymphe comme le résultat d'une simple filtration du liquide sanguin à travers les parois des capillaires, et le courant lymphatique comme un courant latéral du courant sanguin. Il ressort en effet d'un grand nombre de travaux (1) que la production de la lymphe augmente lorsque l'on vide par des pressions ou frictions convenables les conduits lymphatiques (2), ou lorsqu'on augmente la pression dans les capillaires sanguins par rétrécissement ou ligature des veines. En d'autres termes, si P est la pression du sang dans les capillaires, p la pression de la lymphe dans les espaces lymphatiques, la quantité de lymphe produite augmente ou diminue avec la grandeur de la différence $P-p$.

On voit que sous cette forme la théorie est purement mécanique. C'est un même liquide qui par voie de filtration est offert à tous les éléments anatomiques et dans lequel ceux-ci puisent selon leurs besoins.

Les premières difficultés sont apparues, lorsqu'on a examiné l'influence exercée par la pression artérielle sur la production de la lymphe. Il semble *a priori* que cette influence doive être directe, et par suite facile à constater. Il n'en est rien en réalité. Ce n'est qu'à la suite d'une série de recherches (3), et à travers toutes sortes de difficultés, qu'il fut établi que l'augmentation de la pression artérielle fait croître la quantité de lymphe produite. Encore la lymphe produite (dans les membres postérieurs du chien) ne put-elle être recueillie que par expression, car il ne se produisait pas de courant spontané, et de plus cette

(1) W. Tomsa, *Sitzungsber. d. Wien. Acad. math.-phys. Abth.*, t. XLVI. — Paschutin, *Ber. d. math.-phys. Classe d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig*, 21 février 1873. — H. Emminghaus, *ibid.*, 26 juillet 1873.

(2) C'est-à-dire lorsqu'on diminue la pression de la lymphe.

(3) Rogowiez, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 252. — Mensorides, *Over den Invloed van act. Hyperœmie op den Lymphstrom*, Utrecht, 1886. — Dourdouffi, *Arch. slaves de biol.*, t. III.

augmentation restait — chose inattendue — bien inférieure à celle que provoque la stase veineuse.

Heidenhain (1) a repris cette étude en déterminant l'influence exercée par les pressions aortiques sur les quantités de lymphes fournies par le canal thoracique. Ces expériences ont montré que si dans certains cas on voit la quantité de lymphe croître et décroître avec la pression aortique, dans d'autres, au contraire, on ne saisit aucun parallélisme, et, chose plus singulière encore, lorsque la pression aortique est annulée, le courant lymphatique fourni par le canal thoracique, loin de s'arrêter, continue encore pendant 1 à 2 heures. Et ce n'est pas une lymphe déjà formée, une provision accumulée, qui s'écoule ainsi après la fermeture de l'aorte, car le liquide produit change rapidement de caractères. Il perd presque entièrement son aptitude à la coagulation spontanée; il devient opalescent, il s'enrichit en matériaux solides (c'est-à-dire en matières albuminoïdes). Ce n'est qu'au bout de quelque temps que ce courant s'arrête complètement.

Lorsque au contraire on obture la veine porte, on produit, outre une hyperhémie considérable de l'intestin et un léger abaissement de la pression artérielle, un écoulement au moins quadruple de lymphe. Mais cette lymphe, bien que très riche en globules rouges, s'est appauvrie en matériaux solides.

Enfin, en liant la veine cave au-dessus du diaphragme, on obtient, outre une anémie de l'intestin (2), un écoulement de lymphe plus rapide encore que dans le cas de la ligature de la porte. Cette lymphe est pauvre en globules rouges et plus riches en matières solides.

Si l'on rassemble ces données on voit qu'elles sont difficilement conciliables avec la théorie purement mécanique de la filtration. On sait en effet que dans la filtration à travers des membranes : 1° la quantité de filtrat varie dans le même sens que la pression; 2° la quantité d'eau filtrée croît plus vite ou diminue plus vite avec la pression que la quantité d'albumine filtrée; en d'autres termes avec une pression diminuée le liquide devient plus concentré, avec une pression augmentée, plus étendu (3).

Or, des trois séries d'expériences que l'on vient de citer, une seule a fourni des résultats conformes aux deux conditions que l'on vient d'énoncer. Par fermeture de la veine porte la quantité de lymphe augmente, et la richesse de son sérum en albumine diminue. A la vérité il reste assez difficile dans l'hypothèse d'une simple filtration, d'expliquer pourquoi la lymphe est devenue en même temps plus riche en globules rouges, et l'on peut se demander pourquoi le plasma sanguin n'a pas pu transsuder là où des éléments figurés aussi gros que des globules pouvaient passer. Mais on pourrait à la rigueur trouver une explication plausible à ce phénomène.

Il est beaucoup plus difficile d'expliquer pourquoi la suppression de la pres-

(1) Heidenhain, *Pflüger's Arch.*, t. XLIX, p. 209, 1891. — C'est à ce mémoire — remarquable non seulement par les faits inattendus qu'il apporte, mais encore par les problèmes nouveaux qu'il pose — que nous empruntons tout cet exposé. Voy. aussi l'analyse de Lambert, *Revue générale des sciences pures et appliquées*, 30 mai 1894.

(2) Pour l'explication de ce fait très inattendu, voy. le mémoire original, p. 234.

(3) Runeberg, *Arch. d. Heilk.*, t. XVIII, p. 1.

sion aortique ne provoque pas l'arrêt rapide du courant lymphatique. Celui-ci cesse bien au bout d'une ou deux heures, mais ce fait s'explique aisément, car les capillaires ne recevant plus de sang, il faut bien, quelle que soit la cause de la filtration de la lymphe, que le courant de lymphe finisse par s'arrêter. Mais si cette cause est la pression, comment expliquer qu'après la suppression de cette pression, la filtration continue encore pendant 2 heures?

Enfin la ligature de la veine cave produit une pression capillaire bien inférieure à celle qui résulte de la fermeture de la veine porte, et cependant le courant lymphatique, au lieu d'être moins rapide et moins abondant, est au contraire beaucoup plus fort, et le produit obtenu est plus riche en albumine.

La théorie de la filtration pure et simple est ici évidemment en défaut. Est-ce à dire qu'il ne se produit aucun phénomène de filtration au niveau des capillaires? Heidenhain ne l'affirme pas, mais il fait remarquer que la résistance des membranes capillaires vivantes à la filtration nous est inconnue. Elle est peut-être très forte. Tigerstedt a vu la membrane pulmonaire de la grenouille résister pendant la vie des pressions de 14 — 15^{mgr} de mercure, tandis qu'après la mort la filtration se faisait sous des pressions beaucoup plus faibles.

Un autre ordre d'objection peut être opposé à la théorie physique de la filtration. Il est tiré de la difficulté que l'on éprouve à se rendre compte de certains phénomènes de sécrétion. Il n'est point rare de voir des vaches fournir en 24 heures 25^{lit} de lait, contenant, à raison de 4 p. 100 de caséine, 1.000^{gr} de matière albuminoïde. Or, la lymphe de la vache contenant, d'après Wurtz, 25 p. 100 de matières protéiques, ces 1.000^{gr} de matières albuminoïdes correspondraient à 40^{lit} de lymphe. Mais comme la lymphe ne cède pas certainement à la glande tout son contenu en albuminoïdes, c'est plusieurs fois 40^{lit} de lymphe qui devraient être offerts à la glande pour faire face à la sécrétion de la caséine des 25^{lit} de lait. On peut calculer de même, étant donnés la teneur du lait et de la lymphe en chaux, qu'il faudrait 263^{lit} de lymphe pour fournir à la sécrétion de la chaux contenue dans la même quantité de lait. Or, tout ce que l'on sait sur la quantité de lymphe sécrétée par kilogramme de poids vif est en contradiction avec les résultats de ce calcul (1).

En présence de ces difficultés, Heidenhain s'est demandé si la cause du passage de la lymphe hors des capillaires sanguins ne réside pas dans ces capillaires eux-mêmes, et si la quantité et la composition de cette humeur ne sont pas réglés par l'activité propre de l'endothélium des capillaires, en d'autres termes si la lymphe n'est pas *un produit de sécrétion des cellules des capillaires*. Ce sont les preuves à l'appui de cette nouvelle théorie qu'il nous reste à exposer.

§ III. La théorie de la sécrétion de la lymphe.

Les faits nouveaux sur lesquels Heidenhain appuie cette théorie sont relatifs à l'action d'un certain nombre de substances qui, injectées dans le sang, accé-

(1) On peut opposer au raisonnement de Heidenhain un certain nombre d'objections pour la discussion et la réfutation desquels nous sommes obligés de renvoyer au mémoire original.

lèrent d'une façon considérable le courant lymphatique. Ces *lymphagogues* peuvent être divisés en deux groupes : les premiers n'agissent qu'à condition que les cellules des capillaires soient restées intactes, et leur action ne peut s'expliquer, comme on va le voir, que par une excitation directe de l'*activité sécrétoire* de ces cellules; les seconds sont encore actifs, même lorsque ces cellules ont été altérées, c'est-à-dire lorsque les lymphagogues de la première catégorie sont devenus impuissants. Ils agissent en provoquant un afflux considérable, vers les espaces lymphatiques et le sang, de liquides empruntés aux tissus.

Les lymphatiques de la première catégorie ne sont pas des espèces chimiques définies. Comme les enzymes, ils ne peuvent être définis que par l'action particulière qu'ils provoquent. Ce sont des extraits de muscles d'écrevisses, de moules (1), de têtes et de corps de sangsues, d'intestin ou de foie de chien, les peptones, le blanc d'œuf... Ces matériaux sont traités pendant quelque temps par de l'alcool à 97°, puis, lorsqu'ils sont déshydratés, on les sèche et on les réduit en poudre. En faisant un extrait avec 5 p. de poudre dans 100 p. d'eau, on obtient un extrait très actif. Avec 30 à 40^{cc} de ce liquide (contenant environ 0^{gr},5 de matériaux solides), injectés dans le sang d'un chien, on observe déjà, au bout de quelques minutes, une augmentation énorme de la quantité de lymphe produite, et cette poussée persiste pendant plus d'une heure. Cette lymphe est peu ou pas coagulable; elle est plus riche en albumine, tandis que sa richesse en sels ne varie pas.

L'origine des matériaux solides dont s'enrichit ainsi la lymphe s'aperçoit clairement, si l'on examine parallèlement la composition du sang, dont la richesse en principe fixe est augmentée en même temps que sa teneur en hémoglobine. Évidemment le sang a abandonné une partie de son plasma aux espaces lymphatiques, ce qui a haussé sa richesse relative en globules, par conséquent en matière colorante et en matériaux fixes. Ce qui confirme cette explication, c'est l'examen simultané du sérum du sang, que l'on trouve appauvri en matières solides.

Ces phénomènes ne peuvent être expliqués par la théorie de la filtration. L'augmentation de pression produite par l'injection est en effet minime et hors de toute proportion avec l'accélération du courant lymphatique. D'ailleurs, si par un rétrécissement partiel de l'aorte on fait tomber la pression artérielle au quart de sa valeur, et qu'on injecte ensuite le lymphagogue, l'action de ce dernier ne s'en produit pas moins.

Il faut donc admettre que les cellules des capillaires possèdent, pour la formation de la lymphe, une activité sécrétoire qui peut être augmentée par certaines substances. D'ailleurs l'analogie de ces phénomènes avec ceux qui se passent dans les glandes est manifeste. On sait que le renforcement de l'excitation de la corde du tympan, en accélérant la sécrétion salivaire, augmente aussi sa richesse en principes organiques. De même, pour la lymphe, l'injection d'extrait d'écrevisse, par exemple, augmente l'abondance du courant en même temps que sa richesse en matériaux solides. L'occlusion temporaire de l'artère

(1) On remarquera que l'ingestion d'écrevisses et de moules est souvent suivie de poussées d'urticaires. Le rapprochement est intéressant.

rénale rend les cellules du rein incapables de fonctionner; de même si, par ligature de l'aorte, on anémie pendant 70 minutes les capillaires sanguins, l'extrait d'écrevisse ne produit plus d'effets, bien que les voies sanguines soient restées perméables, comme on peut le démontrer ultérieurement par une injection de sulfindigotate de sodium.

Les lymphagogues de la seconde catégorie sont des substances chimiques définies, telles que le glucose, les sels (chlorure de sodium, le sulfate de sodium, l'azotate de sodium, etc.), l'urée. Leur action s'explique surtout par des phénomènes purement physiques. Ces corps provoquent un afflux considérable d'eau, des tissus vers les espaces lymphatiques et le sang. Une partie de cette eau pénètre dans le sang, qu'elle dilue considérablement (voy. L. von Brasol, Klikowicz) (1), en même temps qu'il se produit une diurèse active (2); le reste est repris par les espaces lymphatiques et emporté par le courant de lymphe. On voit en effet ce dernier s'accroître dans des proportions considérables, en même temps que s'abaisse la richesse en matériaux fixes. Notons encore que l'action de ces lymphagogues n'est pas liée à l'intégrité des cellules des capillaires. Elle persiste même, lorsque par ligature prolongée de l'aorte, on a annihilé l'action des substances de la première catégorie.

Il ne faudrait pas croire pourtant que les parois des capillaires n'interviennent pas dans le phénomène, et que celui-ci reste purement physique. Après une injection de glucose, on voit la proportion de ce corps diminuer dans le sang et augmenter dans la lymphe. Mais le phénomène ne cesse pas, lorsqu'il y a égalité de concentration : la lymphe continue à s'enrichir en sucre. La paroi capillaire porte donc le sucre, du sang qui en est pauvre, vers la lymphe qui en est riche, c'est-à-dire qu'elle sécrète du sucre.

A la vérité, cette théorie ingénieuse présente encore bien des lacunes, que Heidenhain a fait ressortir lui-même avec beaucoup de justesse. Mais elle explique un plus grand nombre de faits que la théorie physique de la filtration soulève nombre de problèmes intéressants (3). En ce qui concerne la nutrition générale, on voit que, d'après cette théorie, ce n'est point une action mécanique, une filtration partout uniforme qui assure aux éléments cellulaires l'apport des matériaux dont ils ont besoin. Dans chaque territoire cellulaire, la paroi capillaire aurait son activité propre, son autonomie, et ainsi la physiologie, dans cette question si importante de la formation de la lymphe, se trouve une fois de plus amenée à substituer à une explication purement physique, la notion — assurément moins simple et moins claire, mais qui s'impose — de l'*activité propre* des cellules. Mais n'est-ce point là une tendance générale de la physiologie actuelle? Les théories physiques que l'on voyait, il y a 20 ou 30 ans, acceptées et en voie de progrès visible dans toutes les parties de la physiologie, reculent et passent presque partout au second plan. Il n'est point jusqu'aux

(1) L. von Brasol. *Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol.*, 1884, p. 211. — Klikowicz, *ibid.*, 1886, p. 518.

(2) Grâce à laquelle le sang se débarrasse rapidement du sel injecté. Cette action diurétique fait défaut aux lymphagogues de la première catégorie.

(3) Voy. notamment le travail de Röhmann et Bial, touchant l'influence des lymphagogues sur l'action diastatique de la lymphe. (*Arch. de Pflüger*, t. LV, p. 469, 1893).

phénomènes de la respiration, pour lesquels l'explication purement physique des échanges gazeux paraissait si solidement assise, où l'on n'ait fait récemment appel à des théories de sécrétion glandulaire, c'est-à-dire à la *notion de l'activité spéciale des cellules.* C'est dans la détermination des conditions physico-chimiques de cette activité propre à chaque élément cellulaire que réside le problème fondamental de la physiologie.

CHAPITRE III.

COMPOSITION CHIMIQUE DES SÉROSITÉS, DES TRANSSUDATS ET DES EXSUDATS.

§ I. Généralités.

A la lymphe et au sang se rattachent une série de liquides tant normaux que pathologiques, réunis sous les dénominations assez mal définies de sérosités, de transsudats et d'exsudats. Parfois on désigne, sous le nom générique de sérosités, l'ensemble de ces liquides, en réservant alors les dénominations de transsudats et d'exsudats aux productions pathologiques. Mais la nomenclature varie beaucoup d'un auteur à l'autre, et souvent ces diverses dénominations sont employées presque indifféremment ou tout au moins avec des différences mal définies.

A l'état normal, il existe dans un certain nombre de cavités séreuses des liquides ayant à peu près la composition du sérum. Tels sont, par exemple, le liquide cérébrospinal, le liquide amniotique, la synovie. Ces liquides peuvent être recueillis à l'état normal en quantités relativement assez grandes et ont pu être analysés dans ces conditions. D'autres liquides séreux n'apparaissent normalement qu'en très petites quantités et n'ont pu être analysés que dans certains cas pathologiques, où ils sont produits en quantité exagérée et sans doute avec des caractères anormaux. Tels sont le liquide péritonéal que l'on ne connaît que par l'analyse des liquides recueillis dans les cas de péritonite ou d'ascite, le liquide de l'hydrocèle, celui du péricarde, celui de la plèvre, qui rentrent dès lors dans le groupe des productions pathologiques. En ce qui concerne plus particulièrement le liquide du péricarde, on le trouve à la vérité à l'autopsie, en

assez grande quantité chez le cheval, et l'on se rappelle que c'est sur ce liquide et celui de l'hydrocèle que Al. Schmidt fit ses premières expériences relatives à la coagulation du sang, mais il est certain que dans ces conditions il a pu se produire, au moment de la mort, des phénomènes de filtration pouvant altérer notablement les caractères du liquide normal (1).

Nous appliquerons donc, dans ce qui suit, l'expression de *sérosités normales*, aux liquides analogues au sérum ou au plasma que l'on trouve dans certaines cavités, et nous décrirons sous cette rubrique celles d'entre ces sérosités que l'on a pu analyser à l'état normal. Dans cette catégorie rentrent : le liquide cérébro-spinal, les liquides de synoviale, les périlymphe et endolymphe de l'oreille de certains animaux, le liquide amniotique, l'humeur aqueuse.

Nous rejetterons, au contraire, dans le groupe des productions anormales, les liquides de péricarde, de l'hydrocèle, du péritoine, de la plèvre, qui n'ont guère pu être analysées qu'à l'état pathologique.

Étudions successivement ces deux catégories.

§ II. Sérosités normales.

On les considère en général comme de simples produits de filtration du plasma sanguin, sortis du sang par un mécanisme de simple filtration, sans intervention d'aucune action spécifique sécrétoire. Cependant Halliburton (2) s'est élevé récemment contre cette manière de voir en ce qui concerne le liquide cérébrospinal, que sa composition éloigne notablement des sérosités trouvées dans d'autres cavités, et que ce physiologiste considère comme un véritable produit de sécrétion. Il est probable que cette conclusion doit être étendue à tous les liquides séreux. Si l'on s'en rapporte aux récents travaux de Heidenhain sur la formation de la lymphe (voy. p. 391) — travaux qui modifient si considérablement nos idées sur ces phénomènes de « filtration » — il devient probable que dans la production des sérosités intervient toujours l'activité propre de la membrane à travers laquelle passe la sérosité au moment de sa production. A la vérité, toutes ces sérosités se ressemblent beaucoup qualitativement, puisqu'elles proviennent toutes de la même source, qui est le plasma sanguin; mais il y a entre elles des différences quantitatives et même qualitatives, difficilement conciliables avec la théorie purement physique de la filtration.

Ces sérosités sont en général des liquides légèrement jaunâtres, à réaction alcaline, à densité inférieure à 1,012 ou 1,010. Elles ne sont pas spontanément coagulable, ne contiennent souvent pas de fibrinogène, mais seulement de la sérum-albumine, de la sérum-globuline, parfois seulement cette dernière.

Liquide cérébro-spinal. — C'est le liquide qui remplit les cavités sous-arachnoïdiennes, et qui entoure à la fois le cerveau et la moelle épinière. On a pu

(1) Voy. à ce sujet l'expérience de Tigerstedt rapportée à la page 391.

(2) Halliburton, *Lehrb. d. chem. Physiol.*, traduction allemande de Kayser, Heidelberg, 1893, p. 372.

recueillir du liquide cérébro-spinal dans des cas de fracture de la base du crâne avec rupture du tympan, et dans lesquels ce liquide s'écoule par l'oreille ou par le nez (1). On a également analysé des liquides provenant d'individus hydrocéphales, ou obtenus dans des cas de méningocèles.

C'est un liquide incolore ou jaunâtre, neutre ou faiblement alcalin; sa densité est d'environ 1.007 à 1.008. Il ne contient pas de fibrinogène, car par addition de ferment de la fibrine ou de sérum, il ne donne aucun coagulum. Traité par le sulfate de magnésie, il donne un précipité contenant toutes matières albuminoïdes. Il ne contient, par conséquent, pas de sérum-albumine. Mais il renferme, d'après Hoppe-Seyler (2), une globuline à côté de laquelle Halliburton (3) place une petite quantité d'une albumose (protalbumose). Le liquide contient, outre une substance réduisant la liqueur de Fehling, ne fermentant pas alcooliquement, sans action sur la lumière polarisée, et ne donnant pas de combinaison avec la phénylhydrazine. Ce corps qui serait, d'après Halliburton, de la pyrocatéchine, n'apparaîtrait, d'après Hoppe-Seyler, que lorsqu'il y a eu irritation par suite de ponctions successives, fait contesté par Halliburton.

Voici les résultats de quelques analyses de liquide cérébro-spinal. Pour le liquide rachidien d'un chien bien portant, Hoppe-Seyer indique la composition suivante :

Eau	988,2
Matières solides	11,8
Albumine et autres matières organiques	2,4
Matières minérales	9,4

Pour divers liquides de spina-bifida, Halliburton a trouvé les résultats que voici, rapportés à 1.000 parties :

	I	II	III
Eau	989,75	989,87	991,66
Matières solides	10,25	10,13	8,34
Albumine	0,842	1,60	0,20
Matières extractives	9,626	0,63	3,03
Sels		7,89	5,11

La richesse en sels est considérable, comme on le voit. Parmi ces sels, C. Schmidt avait signalé la présence de quantités considérables de chlorure de potassium. Mais ce n'est point là la règle habituelle, ainsi que le démontrent les analyses d'Yvon (4), de Müller (5), de Halliburton (6), qui ont montré que le chlorure de sodium l'emporte, comme dans le sérum, considérablement par sa masse sur le chlorure de potassium.

Liquide amniotique. — Entre le fœtus des mammifères et la membrane dans

(1) Voy. l'analyse de liquide cérébro-spinal de Toison et Lenoble (*Soc. de Biol.*), t. XLIII, p. 373, 1891.

(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 608.

(3) Halliburton, *loc. cit.*, p. 374.

(4) Yvon, *Journ. de pharm. et de chim.* (4), t. XXVI, p. 240, 1877.

(5) Müller, *Mittheilung. aus d. Wurburg. med. Klin.*, t. I, p. 267.

(6) Halliburton, *loc. cit.*, p. 377.

lequel il est inclus, l'*amnios* se rassemble peu peu à un liquide, le *liquide amniotique*, dont la composition varie aux diverses périodes de la gestation. Jusqu'à la 8e-9e semaine de la grossesse, il provient exclusivement de la mère. Plus tard, il est modifié par le mélange de la sécrétion rénale du fœtus.

Chez l'homme, le liquide amniotique est jaunâtre ou brunâtre, souvent trouble et mêlé de flocons blancs. Il possède une odeur fade, une réaction neutre ou alcaline, une densité variant entre 1.002 et 1.028. Il renferme, à côté de l'albumine de la mucine, de l'urée, de l'allantoïne, de la créatinine (?). Parfois le liquide amniotique est très abondant. On dit alors qu'il y a *hydramnios*.

Les trois analyses que nous donnons ci-dessous sont de Weyl (1) et de Siewert (2).

PRINCIPES CONSTITUTIFS	WEYL		SIEWERT
	7e mois	9e mois	
Densité	1,007	1,008	1,021
Eau	988,15	988,22	985,88
Matières minérales	6,55	5,65	7,057
Graisses	»	»	0,277
Acide lactique	»	traces	»
Sérine	traces	»	»
Albumine	3,50	2,37	»
Vitelline	traces	»	6,434
Mucine	0,1	0,2	»
Allantoïne	non dosée	non dosée	»
Urée	non dosée	non dosée	0,352

Synovie. — Sa composition varie selon qu'on l'emprunte à une articulation en repos ou en mouvement depuis quelque temps. Dans le premier cas, elle est incolore, médiocrement visqueuse, et assez abondante. Dans le second cas, au contraire, la quantité de synovie diminue ; elle devient jaunâtre, visqueuse, s'enrichit en albumine, en mucine et en matières extractives, et s'appauvrit en eau et en sels.

Elle contient pour 1.000 parties :

	I Synovie provenant d'un bœuf à l'étable.	II Synovie provenant d'un bœuf conduit au pâturage.
Eau	969,9	948,5
Matières solides	30,1	51,5
Mucine	2,4	5,6
Albumine et matières extractives	15,7	35,1
Graisses	0,6	0,7
Sels	11,3	9,9

(1) Weyl, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1876, p. 543.

(2) Cité d'après Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, trad. française de Schlagdenhauffen, t. 1, p. 571.

Hammarsten (1) doute que la substance qui produit la viscosité de la synovie soit de la mucine; dans deux cas examinés par lui (hydarthrose aiguë et chronique), on n'a pu isoler de véritable mucine; la substance visqueuse était une nucléo-albumine, substance à laquelle Hammarsten rapporte aussi la viscosité de la bile. Elle contenait 5 p. 100 de phosphore. Landwehr (2) admet, au contraire, l'existence de la mucine, qu'il considère comme une combinaison (ou un mélange) d'un albuminoïde avec la *gomme animale*.

Dans les épanchements de synovie, on peut trouver de la cholestérine et de la licithine. Le même fait s'observe d'ailleurs souvent pour les vieux épanchements de sérosités pathologiques, auxquelles des paillettes de cholestérine donnent alors un aspect chatoyant et soyeux.

Humeur aqueuse. — Elle a été décrite à propos de l'étude des milieux de l'œil.

Périlymphe et endolymphe. — Les liquides de l'oreille interne ont été étudiés par Dähnhardt chez les poissons (*gadus callar.*). La périlymphe est gélatineuse, épaisse, riche en mucine. Elle contient 2,1 à 2,2 p. 100 de matériaux solides. L'endolymphe est plus claire, moins visqueuse, et renferme 1,5 p. 100 de matières solides. Toutes deux ont une réaction alcaline.

§ III. Sérosités pathologiques.

Nous les séparerons en transsudats et exsudats, d'une part, et en contenus kystiques d'autre part.

1. *Transsudats et exsudats.*

On considère en général les *transsudats* comme des liquides de pure filtration, peu différents du sérum sanguin ou de la lymphe, et dont l'apparition est provoquée par une augmentation anormale de la pression du sang dans les capillaires, augmentation résultant le plus souvent d'une stase veineuse. Le type de ces liquides est, par exemple, le liquide d'ascite dans le cas de cirrhose du foie. Le processus qui leur donne naissance n'est donc en aucune façon inflammatoire, et l'on admet que la paroi filtrante ne modifie, par aucune action sécrétoire propre, le liquide séreux qui lui est fourni par le sang (3).

D'après Reuss, les transsudats dont les types sont le liquide de l'hydrothorax, de l'ascite et de l'œdème, sont des liquides alcalins, d'une densité inférieure à 1.015, 1.012 ou même 1.010. Ils ne sont pas spontanément coagulables, sans doute parce qu'ils sont très pauvres en éléments cellulaires (voy. *Coagulation du sang*), souvent aussi parce qu'ils ne renferment pas de fibrinogène. Dans ce

(1) Hammarsten, *Maly's Jahresb.*, t. XII, p. 484.
(2) Landwehr, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 193.
(3) Ce qui a été dit à propos de la formation de la lymphe montre que c'est là probablement une hypothèse tout à fait gratuite.

dernier cas, ils ne fournissent pas de caillot de fibrine par l'addition d'un peu de sérum sanguin.

Ils contiennent en général, à côté de quantités variables de matières albuminoïdes, une proportion presque constante de sels, soit environ 7 p. 1.000. Aussi les variations de leur densité tiennent-elles presque uniquement aux variations de la proportion d'albumine, circonstance que Reuss (1) a mise à profit pour le dosage rapide des matières albuminoïdes. Ils renferment ordinairement du sucre, souvent aussi de l'urobiline (2).

Les exsudats sont produits par des surfaces filtrantes qui sont le siège d'un processus pathologique, le plus souvent inflammatoire, et le liquide séreux fourni par le sang paraît ici modifié par le fait d'une action propre de la paroi filtrante.

Ces liquides — dont les types sont les épanchements pleurétiques et péritonéaux (dans les cas de péritonite), la sérosité produite par le vésicatoire ou rassemblée à la suite de brûlures — ont en effet une densité plus élevée que celle des transsudats (environ 1.018). Ils sont aussi plus riches en albumine et présentent le plus souvent le phénomène de la coagulation spontanée. Ils peuvent renfermer des éléments figurés variés, des globules blancs et rouges, des microorganismes pathologiques (bacilles de la tuberculose, du charbon, etc., micrococques divers), parfois des cristaux de cholestérine ou d'hématoïdine et des aiguilles de graisse.

Les processus pathologiques variés qui président à leur formation peuvent leur imprimer les caractères les plus divers. Ils peuvent être purulents, séropurulents, sanieux ou hémorragiques (3), ou simplement séreux, et dans beaucoup de cas la distinction entre un exsudat et un transsudat devient difficile et un peu factice.

Lorsque chez un même individu il se produit simultanément des transsudats dans diverses cavités, ces liquides présentent dans leur composition certaines régularités, qui ont été surtout étudiées par C. Schmidt. Voici d'abord les conclusions auxquelles est arrivé cet auteur :

1° Les liquides qui transsudent à travers les capillaires possèdent une composition variable d'un territoire vasculaire à l'autre, mais sensiblement constante pour un même territoire. Ces différences portent surtout sur la richesse en matières albuminoïdes. En général la teneur en albumine n'atteint jamais celle

(1) Soit Q, la quantité d'albumine contenue dans 100^{cc} de liquide, D la densité du liquide à 15° ; l'expérience montre que l'on a :

$$Q = \frac{3}{8}(D - 1000) - 2{,}8,$$

formule empirique qui donne, avec une exactitude suffisante, la teneur en matières albuminoïdes. (Reuss, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXVIII, p. 317. — Lambling et Deroide, *Revue biologique du Nord de la France*, octobre 1890.)

(2) Von Jaksch, *Manuel de diagnostic des maladies internes*, trad. par Moulé, Paris, 1888, p. 314.

(3) Voy. von Jacksch, *ibid.*, p. 300.

du sérum sanguin correspondant. Quant aux matières minérales, leur proportion ne varie guère d'un transsudat à l'autre.

2° Lorsque chez un même individu, il se produit en même temps des transsudats dans divers territoires capillaires, la richesse en albumine va en décroissant quand on passe de la plèvre au péritoine, puis aux capillaires du cerveau et enfin à ceux du tissu cellulaire sous-cutané;

3° Lorsque par une série de ponctions on provoque la reproduction répétée d'un transsudat, la proportion de l'albumine et de sels dans les diverses ponctions reste sensiblement constante.

Les tableaux d'analyses, que nous donnons ci-après pour les divers transsudats, vérifient en général les conclusions de Schmidt. Les résultats, sauf indication contraire, sont rapportés à 1.000 parties de liquide (1).

Voici d'abord deux tableaux donnant la composition de diverses sérosités formées simultanément dans diverses cavités chez le même individu (2) :

I

	Plèvre.	Péritoine.	Méninges.	Œdème des extrémités.
Eau	963,95	978,91	983,54	988,70
Matières solides	36,05	21,09	16,46	11,30
Matières organiques	28,50	11,32	7,98	3,60
Matières minérales	7,55	9,77	8,48	7,70

II

	Plèvre.	Péritoine.	Œdème des extrémités.
Eau	957,59	967,68	982,17
Matières solides	42,41	32,32	17,83
Albumine	27,82	16,11	3,64
Sels	—	—	9,00

Scherer, Schmidt et Hoppe-Seyler (3), ont en outre comparé la composition des sérosités fournies par des ponctions successives. Les résultats obtenus sont en général d'accord avec les règles posées par C. Schmidt.

(1) Ces tableaux sont cités — parfois un peu abrégés — d'après Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, trad. par Schlagdenhauffen, Paris, 1880, p. 571 et suiv. — Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 602. — K.-B. Hoffmann, *Zoochemie*, Vienne, 1883, p. 341. — Halliburton, *Chemische Physiol.*, trad. all. de Kayser, Heidelberg, 1893, p. 354.

(2) C. Schmidt, *Zur Charakt. der epidemischen Cholera*, Leipzig u. Mittau, 1850, p. 116, et Hoppe-Seyler, *Virchow's Arch.*, t. IX, p. 257, 1856.

(3) Scherer, *Chemische und mikroskop. Unters. zur Path.*, etc., Heidelberg, 1843, p. 106. — C. Schmidt, *loc. cit.* — Hoppe-Seyler, *Virchow's Arch.*, t. IX, p. 250, 1856, et *Deutsche Klinik*, 1853, n° 37.

	III TRANSSUDAT PLEURÉTIQUE		IV TRANSSUDAT PÉRITONÉAL	
	1re ponction.	2e ponction.	1re ponction.	2e ponction.
Eau	935,52	936,06	952,99	960,49
Matières solides	64,48	63,94	47,01	39,51
Fibrine	0,62	0,60	0,32	—
Albumine	46,77	52,78	34,58	29,73
Sels minéraux	7,93	7,40	7,22	5,94

	V TRANSSUDAT PLEURÉTIQUE		VI HYDROCÉPHALIE CHRONIQUE	
	1re ponction.	2e ponction.	1re ponction.	2e ponction.
Eau	966,24	963,95	989,18	989,83
Matières solides	33,76	36,05	10,82	10,17
Matières organiques	26,12	28,50	1,84	1,79
Sels minéraux	7,64	7,55	8,98	8,38

	VII TRANSSUDAT PÉRITONÉAL (CIRRHOSE DU FOIE)		
	1re ponction.	2e ponction.	Après la mort.
Eau	984,50	982,53	983,33
Matières solides	15,50	17,47	16,67
Albumine	6,17	7,73	6,11
Sels solubles	8,30	7,99	8,05
Sels insolubles	0,16	0,14	0,19

	VIII TRANSSUDAT PÉRITONÉAL (CIRRHOSE DU FOIE)				
	1re ponction.	2e ponction.	3e ponction.	Après la mort.	Sérum sanguin.
Eau	969,64	972,99	974,97	976,11	907,26
Matières solides	30,36	27,01	25,03	23,89	92,74
Albumine	19,29	14,33	13,52	11,54	74,16
Sels solubles	7,27	7,65	7,06	7,64	7,29
Sels insolubles	0,71	0,69	0,31	0,56	1,56
Urée	0,31	0,26	?	0,21	?

Aux analyses qui viennent d'être rapportées nous ajouterons encore quelques indications relatives à divers transsudats ou exsudats. On remarquera que de tous les liquides cités jusqu'à présent, ce sont les liquides de la plèvre qui présentent les plus fortes proportions d'albumine. C'est là aussi que la transsudation séreuse s'accompagne le plus ordinairement de poussées fébriles et de phénomènes inflammatoires. Ces liquides seraient donc plutôt des exsudats, aux termes des définitions données plus haut.

Liquides péritonéaux. — Les sérosités péritonéales qui se rassemblent dans l'ascite sont en général des liquides alcalins, jaunâtres, souvent opalescents et

ne se laissant pas clarifier par filtration. Parfois ils présentent une légère fluorescence verte et donnent les réactions de l'urobiline. Lorsqu'il y a péritonite, le liquide prend le caractère d'un exsudat. Il renferme des globules blancs, des cellules épithéliales; sa richesse en albumine augmente et il devient spontanément coagulable. Halliburton a analysé des transsudats péritonéaux dont la densité allait de 1010 à 1018 et la richesse en albumine de 9,75 à 43,34 p. 100. Cette albumine se compose de sérum-albumine et de sérum-globuline (1). Le fibrinogène n'y existe le plus souvent qu'en proportion infime. On y trouve quelquefois un peu de sucre (2). Lorsque le transsudat est en contact avec un kyste de l'ovaire, il peut contenir parfois de la pseudo-mucine.

On doit à Hugounenq (3) une analyse complète d'un liquide de péritonite albumineuse.

Sérosités pleurales. — Lorsqu'il y a simplement hydrothorax, les sérosités sont pauvres en albumine, de faible densité, et ne présentent qu'exceptionnellement des coagulations spontanées toujours très faibles et très lentes. L'exsudat de la pleurésie franche présente des caractères opposés. Voici quelques analyses dues à Halliburton (4) :

	DENSITÉ	ALBUMINE	FIBRINE	SÉRUM-GLOBULINE	SÉRUM-ALBUMINE
Pleurésie aiguë	1023	51,32	0,16	30,02	21,14
—	1020	34,37	0,17	12,41	11,89
—	1020	52,02	1,09	17,60	33,30
Hydrothorax (mal de Bright)	1015	25,18	0,067	6,60	18,52
—	1012	13,24	0,062	4,02	9,15
— (maladie de cœur)	1016	14,82	0,13	7,79	7,00

Le sucre se rencontre fréquemment en petite quantité dans les exsudats pleurétiques. Eichorst (5) l'a trouvé 10 fois dans 17 cas. Dans un cas de pleurésie hémorragique, Halliburton a trouvé une grande quantité de cholestérine nageant dans le liquide sous la forme de cristaux.

Liquide du péricarde. — Ce liquide a été surtout étudié chez le cheval, dans le péricarde duquel on le trouve en assez grande quantité après la mort. Voici les résultats de deux analyses faites par Friend, sous la direction de Halliburton :

(1) Sur ce rapport entre l'albumine et la globuline, voy. Pigeaud, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 474.

(2) Voy. Cobrat, *De la glycosurie dans les cas d'obstruction partielle ou totale de la veine porte*, in *Lyon médical*, 1875, n° 15; Lépine, *Gazette méd. de Paris*, 1876, p. 123; Quincke, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1876, n° 36; Moscatelli, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 202.

(3) Hugounenq, *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, t. XLV, p. 487, 1893.

(4) Halliburton, *loc. cit.* — Voy. aussi Méhu, *Bull. méd. du Nord*, 1872.

(5) Eichorst, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. III, p. 537.

	I	II
Eau	964,011	957,953
Matières solides	35,989	42,047
Matières albuminoïdes	28,641	25,846
Fibrinogène (déterminé à l'état de fibrine)	0,117	0,260
Sérum-globuline	11,069	11,603
Sérum-albumine	17,455	13,983
Matières extractives	—	2,432
Sels	7,575	13,769

La densité des deux liquides était de 1018 et leur réaction alcaline.

Les analyses publiées par Hoppe-Seyler (1), par Wachsmuth (2), et par Gorup-Besanez (3) ont donné des résultats analogues. — L'apparition d'épanchements chyleux dans le péricarde a été signalée à propos du chyle.

Liquide de l'hydrocèle. — C'est un liquide jaunâtre, alcalin, en général non spontanément coagulable, mais fournissant un caillot lorsqu'on le mélange avec du sang ou du sérum sanguin. La densité varie d'ordinaire entre 1016 et 1022. La quantité d'albumine qu'il renferme peut varier dans des limites assez étendues. Voici le résultat moyen de 17 analyses faites par Hammarsten (4) :

Eau	938,85
Matières solides	61,15
Fibrine (formée	0,59
Globuline	13,52
Sérum-albumine	35,94
Extrait éthéré	4,02
Sels solubles	8,60
Sels insolubles	0,66
NaCl	6,19
Na^2O	1,09

Hoppe-Seyler rapporte encore les résultats de 12 analyses de liquide de l'hydrocèle, exécutées en grande partie par lui, et où les matériaux solides ont varié de 41,4 à 80,2 p. 1000, et les matières albuminoïdes de 29,5 à 65,1 p. 1000. D'après Halliburton certains liquides d'hydrocèle sont visqueux et filants, et renferment de la pseudo-mucine. (Voy. *kystes ovariques.*)

Liquide de l'œdème sous-cutané. — Aux indications déjà données précédemment au cours de l'étude générale des transsudats, nous ajouterons les rensei-

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 605.

(2) Wachsmuth, *Virchow's Arch.*, t. VII, p. 334.

(3) Gorup-Besanez, *Chimie physiol.*, trad. par Schlagdenhauffen, Paris, 1880, p. 573.

(4) Hammarsten, *Upsala Läkareförenings Förhandlingar*, t. XIV, p. 1; cité d'après Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 606.

gnements suivants empruntés à Halliburton, à qui l'on doit une série d'analyses de cette sérosité. Les résultats sont rapportés à 1000 parties :

ORIGINE DU LIQUIDE	DENSITÉ	MATIÈRES albuminoïdes	FIBRINE	SÉRUM-ALBUMINE	SÉRUM-GLOBULINE
1. Maladie de cœur (liquide obtenu par incision au niveau des articulations.	1012	3,3	0,028	—	—
2. Même origine. . . .	1013	5,92	traces	1,39	4,53
3. Mal de Bright (liquide obtenu par ponction au niveau des articulations . .	1009	6,4	traces	1,90	4,49

Dans ces trois cas le liquide recueilli d'abord a subi une coagulation spontanée par suite de son mélange avec le sang; après la cessation de l'hémorragie le liquide ne présenta plus trace de coagulation spontanée, mais fournit un léger coagulum de fibrine après addition d'un peu de sang ou de sérum.

D'après Rosenbach, les liquides d'œdème contiennent toujours de petites quantités de sucre.

Sérosité du vésicatoire. — Ce liquide a les caractères d'un exsudat. Sa densité est élevée (1018 ou au-dessus); il est très riche en matières albuminoïdes et se prend presque en masse sous l'action de la chaleur. Il renferme des globules blancs en grand nombre et se coagule en général spontanément. Dans les cas de goutte, il renferme de l'acide urique.

§ IV. Contenu des kystes.

Kystes d'ecchinocoques. — Ces kystes fournissent un liquide clair, à réaction alcaline, à densité ordinairement très faible (1006 à 1010). Il ne renferme que très peu de matières albuminoïdes, une petite quantité d'une substance réductrice (glucose?), mais il est très riche en matières minérales et *surtout en chlorure de sodium*. On a parfois trouvé dans les kystes de l'acide succinique et de l'inosite.

L'examen microscopique, avec recherche des crochets ou d'autres parties du parasite, permet seule d'établir un diagnostic certain. Parfois il s'ajoute au contenu du kyste du pus ou du sang. Dans ce cas l'analyse chimique ne peut plus donner aucun renseignement utilisable en vue du diagnostic (1).

Kystes de l'ovaire. — Leur étude a été faite en même temps que celle de l'ovaire et de l'œuf.

(1) Voy. Munk, *Virchow's Arch.*, t. LXIII, p. 255, 1875. — Von Jaksch, *Manuel de diagnostic*, etc., p. 314.

Kystes des reins (*hydronéphrose*). — Lorsque l'uretère est obstrué à demeure et que l'urine reflue vers le rein, celui-ci cesse de fonctionner, et il se forme peu à peu une poche kystique contenant de l'urine à laquelle se mêlent des liquides provenant du sang par transsudation. Peu à peu les principes urinaires les plus diffusibles sont résorbés, et finalement le liquide se rapproche, par sa composition des transsudats ordinaires. Voici les résultats d'une analyse d'Œrum (1) : Les résultats sont rapportés à 1000 parties :

Densité	1009
Matières solides	20,44 p. 1000
Sérum-albumine et sérum-globuline	7,68
Sels	8,65

Le liquide ne contenait ni urée, ni acide urique, ni créatinine. — L'élément le plus important du diagnostic est donné par les cellules épithéliales des canaux urinifères, que l'on recherche dans le sédiment.

(1) Œrum, *Maly's Jahresb.*, t. XIV, p. 459, 1884.

PARIS. — IMP. E. FLAMMARION, RUE RACINE, 26.

ENCYCLOPÉDIE
CHIMIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

M. FREMY

Membre de l'Institut, professeur à l'École polytechnique, directeur du Muséum
Membre du Conseil supérieur de l'instruction publique

PAR UNE RÉUNION

D'ANCIENS ÉLÈVES DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE, DE PROFESSEURS ET D'INDUSTRIELS

ET NOTAMMENT DE

TOME IX. — CHIMIE ORGANIQUE

2ᵉ *section*

CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

2ᵉ *fascicule*

CHIMIE DES LIQUIDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME

TROISIÈME PARTIE. — II

PAR LE Dʳ LAMBLING
Professeur à la Faculté de médecine de Lille

PARIS
P. VICQ-DUNOD ET Cᴵᴱ, ÉDITEURS
LIBRAIRES DES CORPS NATIONAUX DES PONTS ET CHAUSSÉES, DES MINES
ET DES TÉLÉGRAPHES
49, quai des Grands-Augustins, 49

1897

LES ÉCHANGES NUTRITIFS

GÉNÉRALITÉS

Les organismes sont, dans toutes leurs parties, en état de constant renouvellement. Cette permaneuce dans les formes et dans la composition chimique que nous révèlent l'étude morphologique et l'analyse immédiate des tissus n'est, en effet, que l'apparence extérieure des choses. La réalité est une succession ininterrompue d'écroulements et de restitutions, d'usures et de réparations. C'est que, d'une part, l'activité fonctionnelle des êtres vivants a pour condition nécessaire l'usure des tissus, et celle-ci aboutit à la production de déchets qui sont déversés au dehors; d'autre part, ces pertes sont sans cesse réparées par l'apport de matériaux nouveaux venus du dehors et adaptés à l'organisme par le travail de réparation.

Ces deux opérations de destruction et de réparation résument tout le travail de la nutrition. On peut même dire qu'elles résument la vie tout entière, car à travers l'infinie variété des formes du monde animal et végétal, ce double courant d'assimilation et de désassimilation nous apparaît comme la caractéristique la plus générale de la vie (1). On l'observe chez la plante comme chez l'animal, chez l'être monocellulaire comme chez les organismes supérieurs. *La vie*, a dit Cl. Bernard, *c'est la création*, c'est-à-dire la synthèse organisatrice, et *la vie, c'est la mort*, c'est-à-dire la destruction organique nécessairement liée à toute manifestation d'un phénomène chez l'être vivant, et l'on peut mesurer immédiatement l'importance foudamentale de l'étude de la nutrition en biologie à cette constatation, à savoir que la définition des phénomènes de la nutrition est aussi compréhensive que la définition de la vie elle-même.

Ce courant de matière qui vient ainsi alimenter les organismes représente pour eux un double apport; il leur fournit à la fois la *matière* qui va constituer leurs tissus et l'*énergie* qu'ils vont dépenser pour vivre. On ne reviendra pas ici sur ces notions générales que l'introduction de cet ouvrage a eu pour but de mettre en lumière. Constatons seulement que c'est entre ces deux actes physio-

(1) Voyez au début de cet ouvrage, *Notions préliminaires*, p. 20.

logiques, l'usure et la rénovation des tissus, l'*histolyse* et l'*histopoïèse* (Chauveau) que s'intercalent et se déroulent tous les phénomènes de la vie normale ou pathologique. Étudier pour chaque tissu ou pour chaque organe, et dans les diverses conditions de la vie, la succession et l'enchaînement de ces phénomènes de nutrition, voilà à quoi se résume le problème fondamental de la physiologie. Toutes les connaissances exposées dans les précédentes parties de cet ouvrage n'ont, à les considérer de ce point de vue général des échanges nutritifs, qu'un intérêt et qu'une valeur fragmentaires. Les faire converger en vue d'une explication des phénomènes de la nutrition cellulaire dans chaque tissu, tel est le but le plus élevé de l'étude des échanges nutritifs chez les organismes, étude à laquelle toutes les autres parties de la chimie physiologique ne servent, à vrai dire, que d'introduction.

Ce problème des échanges nutritifs présente plusieurs aspects. On peut étudier, en premier lieu, le *bilan général des échanges nutritifs* dans les diverses conditions physiologiques, c'est-à-dire déterminer quelles sont les rations alimentaires qui mettent l'organisme en état de perte, d'équilibre ou de bénéfice, et quelle est, selon les circonstances, la nature du gain réalisé par l'économie ou de la perte subie par elle. Ajoutons immédiatement que, malgré de sérieuses lacunes, c'est là, de toutes les parties de la physiologie de la nutrition, la mieux documentée et la plus solidement assise.

Mais cette étude du bilan des échanges nutritifs n'introduit pas dans l'intimité des phénomènes de la nutrition. Elle n'apprend rien sur le mécanisme de ces phénomènes, ni sur la succession des actions chimiques qui sont intercalées entre l'absorbtion d'un aliment, et l'excrétion des déchets ou la fixation des réserves fournies par cet aliment. En d'autres termes, l'étude du bilan total des échanges nutritifs doit être complétée par celle de la *nutrition cellulaire*.

Les phénomènes chimiques de la nutrition cellulaire se présentent à l'étude par divers côtés. On peut se demander ici :

1° Dans quelles catégories de réactions (oxydations, réductions, dédoublements, etc.) rentrent, d'une manière générale, les procès chimiques de la vie, et quelle est l'importance relative de ces diverses réactions au point de vue thermique, c'est-à-dire au point de vue des quantités d'énergie que ces réactions mettent à la disposition de l'organisme ?

2° Quels sont les mécanismes que l'économie met en jeu pour réaliser ces réactions?

3° Quelle est la succession des transformations que subissent les divers matériaux alimentaires au cours des échanges nutritifs ?

De ces quelques considérations, découle immédiatement le plan de la présente étude. Ce plan est le suivant :

Livre I. — *Bilan général des échanges nutritifs.*

Livre II. — *Les transformations chimiques des aliments dans l'organisme.*

1° *De la nature et de la signification thermique des réactions chimiques générales de la vie ;*

2° *Du mécanisme des réactions chimiques de la vie ;*

3° *Les produits de transformation des aliments dans l'organisme.*

LIVRE I

BILAN GÉNÉRAL DES ÉCHANGES NUTRITIFS

CHAPITRE I

MÉTHODES POUR LA DÉTERMINATION DES RECETTES ET DES DÉPENSES DE L'ORGANISME

§ I. — HISTORIQUE

Établir le bilan des recettes et des dépenses d'un organisme nous paraît aujourd'hui une opération sinon pratiquement, du moins théoriquement très simple, tant nous sommes pénétrés de cette notion fondamentale — introduite en physiologie comme en chimie par Lavoisier — la notion de la conservation de la matière à travers toutes les opérations de la vie (1). Mais ce n'est que tout près de nous que le problème de la statique chimique des êtres vivants a pu être envisagé de la sorte, qu'on l'a méthodiquement étudié à l'aide de la balance (2), et que l'ensemble des échanges nutritifs a pu être soumis à une dissociation de plus en plus profonde.

Trois grandes acquisitions marquent les étapes principales parcourues dans cette étude de la nutrition. Ce sont :

(1) Voyez, au début de cet ouvrage, le livre consacré aux *Notions préliminaires*, p. 2.

(2) Sanctorius (*De medicina statica aphorismi*. Venet., 1614, cité d'après Voit, *Physiol. d. Stoffwechsels*, in *Hermann's Haudb. d. Physiol.*, t. VI, 1re partie, p. 8), à la suite d'un certain nombre d'autres observateurs (voy. Voit, *loc. cit.*), s'était à la vérité déjà appliqué à comparer, à l'aide de la balance, le poids des ingesta et celui des excreta (urine et fèces) et à déduire de cette comparaison la marche et l'intensité de la perspiration cutanée et pulmonaire dans diverses conditions.

1° L'application du *principe de la conservation de la matière* à l'étude des phénomènes chimiques de la vie;

2° La découverte de la *vraie nature des phénomènes de la respiration;*

3° L'application à la physiologie des notions fournies par la thermochimie, c'est-à-dire la *considération des recettes et des dépenses d'énergie* chez les organismes.

L'application du principe de la *conservation de la matière* à l'étude des phénomènes chimiques de la vie, représente en physiologie comme en chimie, le commencement des recherches vraiment scientifiques.

De même que dans une réaction chimique, la somme des poids des corps réagissants reste toujours égale à la somme des poids des corps sortis de la réaction, de même, pour l'ensemble des opérations chimiques de la vie, les ingesta et les excreta s'équilibrent exactement, si l'organisme considéré n'a pas varié de poids. Si, au contraire, il y a variation du poids de l'organisme étudié, cette différence de poids doit correspondre exactement à la différence observée entre les poids des ingesta et des excreta.

En même temps qu'il transportait en physiologie ce principe fécond par lequel il venait de renouveler la chimie, Lavoisier transformait la physiologie elle-même par la découverte de la vraie *nature des phénomènes de la respiration.* On savait déjà à la vérité, grâce à Black, à Scheele, à Priestley, puis à Lavoisier lui-même, que l'air expiré contient de l'acide carbonique et que l'air inspiré est composé d'oxygène et d'azote, mais la signification de ces gaz dans les opérations chimiques de la vie était restée entièrement cachée. Lavoisier montra que l'azote ne prend point part aux phénomènes de la respiration, que l'oxygène au contraire se combine au carbone et à l'hydrogène contenus dans le sang pour former de l'acide carbonique et de l'eau (1). Par là, non seulement tout le problème de l'usure organique se trouvait éclairé d'une vive lumière, mais encore, au point de vue particulier qui nous occupe, l'*établissement d'un bilan complet des échanges nutritifs devenait possible pour la première fois.* En déterminant, d'une part, le poids des ingesta, *y compris l'oxygène*, et, d'autre part, celui des excreta, *y compris l'acide carbonique* (*et l'eau*), on devait arriver à une balance exacte des recettes et des dépenses d'un organisme. Les principes fondamentaux de toute étude sur les échanges nutritifs étaient définitivement posés.

Pourtant une telle comparaison, bornée à de simples rapprochements de poids ne pouvait rien apprendre sur la nature intime des phénomènes de la nutrition, puisqu'elle ne représentait en définitive qu'une simple vérification du principe de la conservation de la matière appliqué aux êtres vivants. Seule, l'*analyse chimique des ingesta et des excreta et leur comparaison* pouvaient conduire à la connaissance des opérations chimiques de la nutrition. Ici encore, c'est Lavoisier qui, en posant les principes de l'analyse organique élémentaire, a ouvert les voies à la chimie animale et végétale. C'est en possession de cette méthode que Boussingault d'abord et, après lui, Sacc, Valentin, Barral, John Dalton, Liebig entreprirent les premières recherches d'ensemble sur la nutri-

(1) Voy. au livre consacré à l'étude de la respiration.

tion du cheval, de la vache, du porc, de la tourterelle (1), de la poule (2) et de l'homme (3), et qu'ils établirent, par l'analyse élémentaire des ingesta et des excreta, le bilan des recettes et des dépenses d'un organisme en carbone, hydrogène, oxygène, azote.

Dans l'intervalle, l'analyse immédiate, créée par Chevreul avait été appliquée avec ardeur à l'étude des liquides et des tissus de l'organisme. D'uue part, des tissus végétaux et animaux, cette analyse apprit à isoler les trois grandes catégories d'aliments organiques que nous distinguons aujourd'hui, les matières albuminoïdes, les graisses et les hydrates de carbone, et l'on a rappelé ailleurs (4) par quelle série d'observations et de déductions la signification de ces trois classes de corps au point de vue alimentaire fut établie peu à peu. D'autre part, une foule de substances les plus diverses, l'urée, l'acide urique, la créatine, la créatinine, l'acide hippurique, l'acide lactique, etc., furent retirées successivement des liquides et des tissus de l'organisme, et étudiées dans leurs propriétés, leurs transformations, leurs rapports avec les diverses catégories d'aliments.

C'est surtout à Liebig que revient le très grand mérite d'avoir nettement orienté les recherches de la physiologie dans cette direction nouvelle, et d'avoir ainsi singulièrement élargi la conception de Lavoisier touchaut les phéuomènes de l'usure organique. Pour Lavoisier, en effet, l'usure organique consistait dans la combustion des matériaux carbonés et hydrogénés du sang. Liebig, au contraire, fit voir, surtout pour les matières albuminoïdes, que la désagrégation des matériaux organiques consiste en une dislocation progressive, avec formation de toute une série de produits de désassimilation, de complication chimique décroissante, et qu'en ce qui concerne l'étude des échanges nutritifs, la tâche du physiologiste doit cousister à rapprocher la composition de la ration alimentaire de celles des excreta solides ou gazeux, et à tirer de la composition chimique de ceux-ci des conclusions touchant le mode de désagrégation de ceux-là.

C'est principalement à l'étude de la désagrégation des aliments albuminoïdes, considérés alors comme l'aliment par excellence (5), que se sont appliqués Liebig et les chimistes de son école, plutôt qu'à l'étude de l'ensemble des échanges nutritifs. C'est l'époque des fructueuses recherches de Liebig, de Frerichs, de Lehmann, de Bischoff, de Voit sur la mesure de la désassimilation des alimeuts albuminoïdes par l'étude des matériaux azotés de l'urine. A peu près à la même époque, Regnault et Reiset (6), étudiant le côté respiratoire des échauges nutritifs, montraient tout le parti que l'on peut tirer, dans les recherches sur la nutrition, de l'observatiou dès échanges gazeux, et spécialement de la considération du quotient respiratoire. Puis, enfin, vinrent les travaux d'ensemble,

(1) Boussingault, *Ann. de chim. et de phys.*, t. LXI, p. 128, 1839; t. XI, 3e série, p. 433, 1844. — Valentin, *Wagner's Handwœrterb. d. Physiol.*, t. I, p. 367, 1842.

(2) Sacc, *Ann. des sciences nat.*, sept. 1842.

(3) Barral, *Ann. de chim. et de phys.*, 3e série, t. XXV, p. 129, 1849. — Dalton, *The Edimburgh new philos. Journ.*, 1832 et 1833. — Liebig, *Die organ. Chem. in ihrer Anwendung auf Physiol. u. Path.*, 1842, p. 14.

(4) Voy. la première partie de cet ouvrage, *Les Aliments*, livre II, p. 55.

(5) Voy. *Les Aliments*, livre II, p. 56.

(6) Voy. au livre consacré à l'étude de la *Respiration*, p. 332.

portant sur *la totalité des échanges nutritifs*, c'est-à-dire comprenant à la fois l'étude des ingesta (aliments) et des excréta (urines et fèces) et celle des échanges gazeux respiratoires. Ici se placent les recherches de Pettenkofer et Voit (1), à Munich, sur l'homme et le chien, de Henneberg sur le bœuf et le mouton, recherches complétées plus tard par les travaux d'un grand nombre d'autres observateurs.

Enfin, c'est plus près de nous encore, et depuis que la physiologie a été pénétrée à son tour par la notion de la conservation de l'énergie, que l'étude des échanges nutritifs à été complétée par *la considération des recettes et des dépenses d'énergie* chez les organismes. De toutes les acquisitions faites par la physiologie de la nutrition dans ces cinquante dernières années, c'est là certes la plus considérable. C'est grâce aux conquêtes de la thermochimie que l'étude des échanges nutritifs a pu être abordée par ce côté dynamique, et l'on a déjà indiqué plus haut (2) comment, dès 1864, Berthelot a posé, dans une série de théorèmes rigoureusement enchaînés, les principes fondamentaux d'une telle étude. Ces notions de thermochimie animale seront complétées au cours du présent exposé.

§ II. — Méthodes pour l'étude des recettes de l'organisme

On a vu que les recettes de l'organisme doivent être envisagées à la fois au point de vue de l'apport de *matière* et de l'apport d'*énergie*. Montrons donc comment on peut mesurer la grandeur de ce double apport.

1. *Les apports de matière.*

Les apports de matière dont bénéficie l'organisme sont constitués, d'une part, par cette fraction des aliments (boissons comprises) qui est absorbée par le tube digestif, et, d'autre part, par l'oxygène qui pénètre par la surface pulmonaire, cutanée et intestinale (3). On ne reviendra pas ici sur l'absorption de l'oxygène qui a été étudiée dans le livre consacré à la respiration. La mesure de cette absorption est d'ailleurs liée à la mesure de l'élimination concomitante d'acide carbonique, sur laquelle on reviendra plus loin, à propos de l'étude des pertes subies par l'organisme. Nous ne nous occuperons donc ici que des apports alimentaires proprement dits.

Dans le livre consacré à la description des aliments on a étudié, au début de

(1) Notons cependant les expériences plus anciennes de Bidder et Schmidt, dont il sera d'ailleurs question plus loin.

(2) Voy. au début de cet ouvrage: *Les Aliments*, p. 19.

(3) On ne reviendra pas ici sur la question encore controversée de l'absorption d'azote pendant la respiration (voy., dans le présent ouvrage, *Le Sang et la Respiration*, p. 316).

cet ouvrage, la composition des mélanges complexes d'origine animale et végétale auxquels notre organisme emprunte ses matériaux de réparation, et l'on a indiqué les méthodes qui servent à déterminer le coefficient de digestibilité ou d'utilisation de chacun des aliments simples que l'organisme emprunte à une ration donnée. Mais lorsqu'il s'agit de recherches sur les échanges nutritifs, le choix de la ration, la détermination de la fraction réellement utilisée présentent suivant les cas des particularités qui rendent nécessaires ici quelques indications complémentaires.

La solution la plus simple et la plus précise du problème consisterait évidemment à constituer de toutes pièces une alimentation de composition connue, absolument comme on compose le liquide nutritif d'une levure ou d'une moisissure, mais on a déjà insisté plus haut, et l'on reviendra encore dans ce qui suit, sur les difficultés insurmontables et les inconvénients d'une telle opération (1).

Il faut donc se borner à constituer, en s'adressant aux aliments composés, une ration dont la composition ne soit pas trop complexe, qu'il sera facile de maintenir semblable à elle-même et qui puisse être acceptée par le sujet choisi, pendant un temps suffisamment long.

Cas des carnivores. — C'est le carnivore, et, en particulier, le chien, qui se prête le plus facilement à des expériences sur la nutrition. Outre qu'il est facile de faire accepter à cet animal, en une seule fois sa nourriture des vingt-quatre heures, ce qui présente des avantages considérables, comme on le montrera plus loin, on arrive aisément à constituer des rations alimentaires de composition assez simple. L'aliment principal, et même, comme l'a montré Pflüger (2), l'aliment unique peut être ici la *viande*, à laquelle on associe facilement des quantités connues d'amidon, de sucre, de graisse, de gélatine, etc. On se sert ici de préférence, comme l'a proposé Voit, de viande de bœuf non soumis à l'engraissement, ou plus économiquement de viande de cheval, que l'on débarrasse à l'aide des ciseaux de la graisse visible, des os, des tendons et ligaments. La composition de la viande ainsi préparée est encore assez complexe, mais pour des recherches sur la nutrition on peut admettre qu'elle contient pour 100 grammes de substance fraîche :

Azote	3gr,4
Graisse	0 9
Cendres	1 2
Eau	76 0

Les hydrates de carbone (glycogène) sont en quantité tout à fait négligeable. Ces 3gr,4 d'azote ne représentent pas exclusivement des matières albuminoïdes. Le muscle frais contient, en effet, environ 1,9 p. 100 de matières extractives azotées, dont l'azote fait à peu près 7 p. 100 de l'azote total. Il ne reste donc, en

(1) Voyez *Les Aliments*, p. 143 et p. 157.
(2) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. L, p. 98, 1891.

réalité, qu'environ 3gr,16 d'azote albuminoïde. Mais Voit (1) fait remarquer avec raison que pratiquement cette distinction est inutile. L'azote des matières extractives, comme celui des albuminoïdes, se retrouve intégralement dans les urines, et si on les confond dans les ingesta, ce qui fait paraître trop élevée la quantité d'albumine ingérée, on les confond également dans le dosage de l'azote total de l'urine, ce qui fausse dans le même sens le calcul de la quantité d'albumine détruite, si bien que la balance des recettes et dépenses d'azote ne se trouve pas atteinte (2). Notons encore que le muscle contient parmi ses albuminoïdes environ 1 p. 100 de tissu conjonctif, c'est-à-dire de substances donnant de la *gélatine*, mais les expériences de Voit ont montré que lorsque la gélatine accompagne dans ces proportions les albuminoïdes véritables, elle peut être considérée comme ayant la même valeur alimentaire que ces derniers.

On peut donc admettre qu'à l'état frais 100 *grammes de viande de bœuf maigre représentent un apport de 3gr,4 d'azote albuminoïde*. Cette moyenne, qui ressort d'un grand nombre de déterminations faites par Voit sur de la viande de bœufs non engraissés, peut être considérée comme suffisamment exacte pour les recherches courantes sur la nutrition, en dépit des critiques qui ont été opposées à Voit sur ce point. D'autres observateurs ont d'ailleurs confirmé cette moyenne, et notamment Huppert qui dans 39 analyses n'a trouvé que 5 fois un chiffre inférieur à 3,20 p. 100 et 4 fois un chiffre supérieur à 3,42 p. 100. Notons encore que Stohmann a trouvé chez la chèvre 3,33 p. 100; chez l'agneau 3,32 p. 100, chez le cheval 3,35 p. 100.

Pour des essais plus précis, il vaut mieux se procurer la quantité de viande nécessaire pour la durée de l'expérience, la faire passer par un hachoir mécanique, puis prélever un certain nombre d'échantillons pour l'analyse. Le dosage d'azote est à recommencer chaque fois que l'on renouvelle la provision. On peut aussi plus simplement se contenter de déterminer la quantité de matériaux secs, en se rappelant que la poudre de viande est une substance très hygroscopique (3), qu'il faut dessécher longuement, et dont la dessiccation n'est d'ailleurs tout-à-fait parfaite que si la poudre a été au préalable entièrement dégraissée. Dans de la viande de bœuf bien dégraissée, Argutinsky (*loc cit.*) a trouvé, pour 100 parties de substance sèche, déduction faite des cendres:

Carbone	52,33
Hydrogène	7,30
Azote	16,15
Oxygène et soufre	24,22

chiffres qui correspondent très sensiblement à la composition centésimale d'une albumine. Pratiquement on pourra donc déterminer le résidu sec de la viande,

(1) Voit, *Physiol. d. allg. Stoffwechsels u. d. Ernährung*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.* Leipzig; 1881, t. VI, 1re part., p. 19. — Nous aurons souvent l'occasion de citer, dans ce qui suit, ce classique ouvrage de Voit, véritable traité de la nutrition générale et auquel nous avons fait, pour le présent exposé, de nombreux emprunts.

(2) Il n'en va pas de même pour la balance des recettes et dépenses d'énergie, mais on verra plus loin que l'erreur commise de ce chef est négligeable.

(3) Argutinsky, *Pflüger's Arch.*, t. LV, p. 345, 1893.

déduire du poids obtenu, par 100 grammes de viande fraîche, 1gr,2 de cendres et 1 gramme de graisse, et considérer la différence comme représentant de l'albumine à 16 p. 100 d'azote.

En ce qui concerne la compositiou du *pain* qui doit entrer parfois dans l'alimentation du chien, Voit a montré que l'on peut avec quelques précautions se contenter de chiffres moyens établis une fois pour toutes. Dans ses nombreuses expériences de nutrition sur le chien, Voit se servait d'un paiu de seigle, provenant toujours de chez le même boulanger. Ce pain, cuit la veille, était, au préalable, débarrassé de la croûte. Dans ces conditious, les oscillations dans la teneur en eau et en azote étaient extrêmement faibles.

On pourra donc se contenter de quelques dosages d'azote (1) faits une fois pour toutes au début de la série d'expériences, et dont on tirera une moyenne applicable à toute la série. C'est là une opération nécessaire et dont on ne dispense pas les tableaux d'analyse des auteurs, lorsqu'il s'agit d'essais quelque peu rigoureux, car les diverses sortes de pain ont une teneur en azote et surtout en eau, très variable avec leur origine. Pour la graisse, on pourra admettre une proportion maxima de 1 p. 100. Enfin, pour les hydrates de carbone on en appréciera la quantité à 50 p. 100 du poids du pain frais, ou mieux encore on s'orientera au début de la série par quelques dosages d'après la méthode d'Allihn et Liebmann (2). Enfin, si on ne veut pas s'engager dans des opérations aussi compliquées, on déterminera tout au moins sur une série de prises la teneur en eau du pain employé, en complétant l'analyse à l'aide des tables de Kœnig (3).

Le commerce fournit aujourd'hui des « pains de chien », qui constituent uue alimentation complète. Ces produits présentent probablement une composition assez constante, ce qui simplifierait évidemment le travail d'analyse, mais ils ne sont pas toujours acceptés par les animaux, surtout lorsque l'expérience se prolonge pendant un certain temps (4).

En ce qui concerne le poids total de la ration ingérée, la détermination en est d'ordinaire facile, le chien avalant le plus souvent sa pâtée de 24 heures en uue seule séance. Parfois, l'opération présente des difficultés, surtout lorsqu'on a ajouté aux aliments telle substance à saveur désagréable dont on veut étudier les effets de la nutrition. Salkowski recommande dans ce cas de faire bouillir la viande, et de dissimuler à l'aide du bouillon le goût désagréable de la substance à étudier.

Cas des herbivores. — Ici les difficultés sont considérables, en ce qui concerue non seulement l'étude des ingesta, mais encore celle des excreta, ainsi qu'on le verra plus loin. Comme ces animaux mangent d'une façon continue, les

(1) On emploiera de préférence la méthode de Kjeldahl-Argutinski (voy. plus loin).
(2) Allihn et Liebmann, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 55, 1886.
(3) Voyez, au début de cet ouvrage, *Les Aliments*, p. 109.
(4) Pour quelques indications complémentaires en ce qui concerne l'analyse de la ration, voyez plus loin ce qui est relatif aux expériences sur l'homme.

courtes périodes comme celles de 24 heures sont difficiles à délimiter. Il faut comparer ici les ingesta et les excreta de périodes plus longues. Or, pour les grands ruminants, l'établissement, en masses suffisantes, de rations de composition connue présente les plus grandes difficultés, tant en ce qui concerne la prise des échantillons que la technique des analyses. On n'insistera pas ici sur ces difficultés dont quelques-unes s'aperçoivent d'ailleurs à première vue, et nous renverrons pour cette étude aux ouvrages spéciaux, et particulièrement aux comptes rendus des stations agronomiques de la France et de l'Étranger, où se rassemblent depuis tantôt trente ans environ, au prix d'un labeur analytique considérable, des données scientifiques du plus haut intérêt.

Cas des expériences sur l'homme (1). — L'alimentation ordinaire ne peut que très rarement être maintenue, quand il s'agit d'expériences sur l'homme, par la raison qu'elle est trop complexe, trop peu homogène dans ses diverses parties pour qu'on en puisse connaître la composition. Ce n'est que dans certains cas spéciaux, lorsqu'il s'agit, par exemple, d'étudier la grandeur de la désassimilation azotée dans les conditions ordinaires de la vie, que le libre choix de la nourriture devient une des conditions de l'expérience. En dehors de ces cas, il faut tendre à constituer une alimentation qui soit à la fois assez variée pour être acceptée sans répugnance pendant un assez grand nombre de jours, et de composition assez simple pour rester accessible à l'analyse sans un labeur par trop considérable. Le degré d'exactitude de cette analyse varie au surplus avec le problème posé.

Pour chaque expérience précise, il est nécessaire de connaître la teneur en azote de l'alimentation, et il ne faut point reculer sous ce rapport devant des analyses multipliées, qui seules pourront donner aux conclusions toute la sécurité désirable. Ces analyses sont d'ailleurs assez rapides lorsqu'on les exécute en série par la méthode de Kjeldahl-Argustinki (2). Si l'on dispose d'un nombre suffisant d'appareils, et il est facile à un opérateur d'exécuter dans une journée 10 à 12 dosages. C. von Noorden recommande de faire toujours 2 dosages parallèles, et il est certain que le surcroît de travail assez léger qui en résulte est amplement compensé par la sécurité que l'on gagne ainsi.

Voici d'après C. von Noorden (*Op. cit.*,) quels sont les aliments qui se prêtent le mieux à la constitution de rations d'expériences.

Viande. — On prendra du bœuf maigre de première qualité. Le mieux est d'acheter d'un seul coup la portion nécessaire pour 3 ou 4 jours et de renouveler la provision aussi souvent que l'exige la durée de l'expérience. Dans chaque nouvelle portion on fera 2 dosages parallèles pour l'azote. Dans de grands établissements comme les hôpitaux ou asiles, les dosages répétés sont souvent inutiles. Ainsi C. von Noorden rapporte qu'à l'hôpital de la Charité à Berlin, la viande râpée est quotidiennement fournie par quintaux, et que les échan-

(1) Nous nous servirons ici des indications si précieuses que C. von Norden a réunies dans : *Grundriss einer Methodik der Stoffwechsel-Untersuchungen*, in *Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel*, etc., 1re partie, Berlin, 1892. Ce travail a aussi été publié à part.
(2) Argutinski, *Pflüger's Arch.*, t. XLVI, p. 581.

tillons prélevés sur la masse du mélange présentent une composition remarquablement constante.

Jambon, saucisses, viande fumée, etc. — Lorsqu'on fait des expériences sur la nutrition des malades ou des convalescents, il peut être nécessaire de stimuler l'appétit du sujet en lui offrant la viande sous la forme de viande fumée, de conserves, de poissons, etc. Lorsqu'on prend ces aliments de bonne qualité, ils représentent pour les malades des hôpitaux, où le régime est assez monotone, des extra qui font que la règle du régime imposé par l'expérience que l'on poursuit est plus facilement acceptée. Les achats doivent se faire par grosses portions, et chaque nouvelle portion doit être analysée. Les tables de Kœnig ne peuvent guère servir ici, ces sortes d'aliments ayant une composition assez variable d'un fabricant à l'autre.

Extrait de viande. — Il faut, en général, éviter d'introduire dans l'alimentation de grandes quantités de matières extractives azotées, puisque leur présence fait paraître plus forte qu'elle ne l'est en réalité la grandeur de l'apport en azote albuminoïde (1). Cependant ces extraits représentent des consommations d'agrément dont l'emploi peut s'imposer parfois. Ajoutés à des aliments à saveur peu prononcée, tels que le riz, ils sont des adjuvants précieux, surtout lorsqu'on expérimente sur des malades ou des convalescents. Chaque boîte ou chaque pot devra être analysé. On y déterminera l'azote total et par un dosage d'albumine, l'azote albuminoïde. La différence donnera l'azote extractif, dont on tiendra compte dans le calcul des apports (voy. plus loin, p. 423). Comme l'extrait de viande (de Liebig) contient jusqu'à 10 p. 100 d'azote, la pesée des quantités administrées devra être faite avec beaucoup de soin. Les portions entamées doivent être préservées de l'évaporation.

Œufs — La constance de leur composition fait des œufs des aliments très précieux. Comme le poids des divers exemplaires varie de 45 à 70 ou 75 grammes, il est nécessaire de les peser un à un et de déduire ensuite le poids de la coquille. On admettra que l'œuf sans coquille contient 10,9 p. 100 de graisse et 2,19 p. 100 d'azote (C. von Noorden) (2).

Lait. — Lorsque le sujet ne consomme pas plus d'un demi-litre de lait par jour, on peut se contenter des moyennes fournies par les tables de Kœnig. Mais, pour des quantités plus considérables et des expériences plus précises, cette approximation devient insuffisante, puisqu'on voit souvent l'azote osciller de 0,05, et la graisse de 1 partie pour 100 parties de lait, ce qui, pour une consommation de 1 litre 1/2 de lait, ferait déjà des erreurs de $0^{gr},75$ d'azote et 15 grammes de graisse pour 24 heures.

Lorsqu'on dispose du lait moyen d'une grande étable, il suffit de doser l'azote et le beurre tous les 3 ou 4 jours, sinon il faut faire chaque jour ces deux déterminations. L'azote sera dosé d'après Kjeldahl, le beurre d'après une méthode rapide

(1) Voy. ce qui a été dit sur ce point, à propos des expériences sur les carnivores, p. 413.

(1) Les chiffres donnés par Kœnig sont un peu différents (graisse 12 p. 100, azote 2 p. 413).

comme celle d'Adam (1) (avec pesée du beurre) ou la méthode aréométrique de Soxhlet (2).

Beurre. — Les beurres de bonne qualité contiennent de 0gr,1 à 0gr, 2 p. 100 d'azote. Kœnig donne, comme moyenne de 302 analyses, 0,12 p. 100, mais les différences sont en somme si minimes qu'une analyse est ici inutile. Il n'en est pas de même pour la matière grasse qui offre des variations de 10 p. 100 et même davantage d'un échantillon à l'autre, et qu'on dosera par le procédé que voici :

Deux grammes de beurre sont mélangés à du gypse ou à du sable bien sec, préalablement lavé à l'eau, l'alcool et l'éther, puis desséchés à 105° pendant 6 à 8 heures. La masse est ensuite agitée à plusieurs reprises avec de l'éther anhydre jusqu'à ce que ce véhicule n'enlève plus rien, ce dont on s'assure en en évaporant un peu sur une lame de verre. Les filtrats éthérés sont réunis, évaporés, et le résidu obtenu est desséché, puis pesé.

Le beurre est un aliment très précieux, puisque sous une masse très faible, il représente un apport de calories considérable. Cent grammes de beurre à 85 p. 100 de graisse apportent en effet 790 calories.

Pain. — Il est bon, pour simplifier le travail, de faire préparer la quantité de pain nécessaire pour plusieurs jours, et de le conserver à l'abri de la dessication. La richesse en azote sera déterminée sur plusieurs prises. Pour la graisse, on admettra une teneur de 1 p. 100, et pour les hydrocarbonés, environ 60 p. 100 (voy. plus haut, page 415). Le pain dont la farine est prélevée sur une provision et qui est fabriqué par le même boulanger présente souvent une composition remarquablement constante. Dans ces conditions, on pourra se contenter de quelques analyses faites de temps à autre, au cours des essais.

Les gateaux secs, cakes, etc., peuvent constituer chez des malades un appoint utile pour arriver à parfaire l'apport total de calories nécessaires. Ils sont, en général, faits avec des farines très fines, et ne laissent que peu de résidus non digérés. Leur composition est, d'après C. von Noorden, beaucoup plus variable que celle du pain, et des analyses préalables sont ici nécessaires.

Cacao et sucre. — La poudre de cacao est également un aliment d'un emploi très commode et d'un dosage facile. On déterminera pour chaque boîte la richesse en azote et en eau. En ce qui concerne les graisses et les sucres, on prendra les chiffres moyens des tables de Kœnig.

Avec le cacao, le sujet pourra recevoir des quantités notables de sucre, qui, du reste, accompagnera aussi, selon les circonstances, le lait, le riz, le thé, ou simplement l'eau. Chez les sujets débilités, à appétit médiocre ou nul, le sucre est un moyen précieux pour arriver à parfaire le total de calories nécessaires; 100 grammes de sucre en 24 heures sont, en général, facilement acceptés et très bien tolérés par l'intestin, ce qui représente un apport non négligeable de 410 calories.

Riz. — C'est un aliment précieux (3) assez riche en azote et surtout en hydro-

(1) Voy. dans l'*Encyclopédie chimique*, Garnier et Schlagdenhauffen, *Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*, p. 206.

(2) K. B. Lehmann, *Methoden der prakt. Hygiene*, 1890.

(3) Voy. au début de cet ouvrage, l'article *Aliments*, p. 109 et 162, note (1).

carbonés (jusqu'à 80 p. 100). La plupart des patients en acceptent volontiers 150 grammes par jour. On l'additionne de lait, de sucre ou d'extrait de viande, selon le goût des sujets. On en peut faire facilement une provision considérable que l'on rend homogène, et sur laquelle on prélève les prises nécessaires à l'analyse. Il suffit de faire le dosage de l'azote ; la proportion d'hydrates de carbone et d'eau pourra être prise dans les tables de Kœnig. On choisira les riz de qualité supérieure, parce que ceux-là ne laissent que très peu de résidus réfractaires à la digestion ; la perte en azote non digéré sera donc médiocre et comparable à celle que l'on observe avec les pains de qualité moyenne. Les riz de qualité inférieure laissent, au contraire, dans les déchets jusqu'à 20 p. 100 de leur azote (1) (C. von Noorden).

Pommes de terre. — C. von Noorden recommande d'éviter cet aliment dans les essais sur la nutrition. La teneur en azote et en hydrates de carbone varie en effet considérablement avec l'âge, la taille et l'espèce de la pomme de terre. En outre, une fraction considérable de l'azote (de 30 à 51 p. 100, d'après Morgen) provient des substances amidées. Enfin, le déchet non digéré peut être considérable (2).

Eau. — L'ingestion des liquides doit être surveillée pour des raisons qui seront exposées plus loin à propos de l'étude des excrétions. En dehors de cas spéciaux où l'expérience porte précisément sur l'influence exercée par les liquides, la consommation de ceux-ci doit rester dans la moyenne habituelle à la personne observée, et toute variation brusque et considérable doit être évitée. Il vaut mieux, dit avec raison, C. von Noorden, interdire entièrement l'usage de l'eau ordinaire, par la raison que, ni le sujet, ni le personnel surveillant ne comprennent d'ordinaire l'intérêt que présente la connaissance, même approximative des quantités d'eau consommées. On prescrira donc « comme traitement », une certaine quantité d'une eau minérale légère. Le complément d'eau nécessaire pourra être fourni sous forme de tisane, de thé, de bière, de soupe mince. Il faudra, bien entendu, connaître la teneur en azote de ces boissons. Dans les grands établissements, hôpitaux, asiles, etc., la composition de ces liquides est sensiblement constante et leur teneur en azote très faible. Il sera donc inutile de faire des analyses quotidiennes, si l'on a eu soin de réunir préalablement sur l'alimentation de l'établissement un ensemble suffisant de données analytiques.

Notons que l'azote de ces boissons peut être considéré comme provenant uniquement de matières extractives, non albuminoïdes.

2. *Les apports d'énergie.*

On a donné, au début de cet ouvrage, à l'article *Aliments* (p. 99), un tableau des chaleurs de combustion des principaux aliments simples.

En chiffres ronds, on a vu qu'il vient :

(1) Voy. à l'article *Aliments*, p. 116.
(2) Voy. à l'article *Aliments*, p. 110 et 116.

Pour 1 gramme d'albumine (1)................	4,8	calories
— — de graisse....................	9,4	—
— — d'hydrate de carbone..........	4,2	—

Les valeurs moyennes adoptées varient un peu, selon les observateurs. A l'exemple de Rubner, presque tous les physiologistes ont adopté pour les graisses la valeur moyenne de 9,3 calories. La moyenne 9,4 est en effet un peu forte, puisque le beurre, qui est si largement représenté dans notre nourriture, ne donne que 9,19 calories d'après Stohmann. Nous accepterons donc le chiffre de 9,3 calories pour 1 gramme de graisse. Pour des raisons analogues, nous prendrons pour 1 gramme d'hydrocarboné la valeur 4,1 calories qui est aujourd'hui très généralement adoptée.

Mais ce sont là des valeurs, qui pour être applicables au calcul de la puissance calorifique d'une ration doivent subir encore une double correction.

La première, qui ne porte pratiquement que sur l'albumine, dérive de l'incertitude de nos méthodes d'analyse. Dans nos aliments composés, les matières albuminoïdes sont dosées d'après la teneur en azote, et en faisant cette double hypothèse : 1° que tout l'azote contenu dans l'aliment analysé provient de l'albumine ; 2° que toutes les matières albuminoïdes renferment 16 p. 100 d'azote. Or, cette double hypothèse, qui, pour les aliments d'origine animale ne comporte que des erreurs médiocres, est beaucoup moins justifiée pour les aliments végétaux qui contiennent parfois des proportions sensibles d'autres corps azotés (amides, nitrates) et dont les matières albuminoïdes contiennent jusqu'à 19 p. 100 d'azote. Rubner (2) a déterminé empiriquement la correction qu'il faut faire intervenir de ce chef pour l'albumine telle qu'elle est apportée par une alimentation mixte, correction qui revient à abaisser à 4,1 le nombre de calories attribuées à 1 gramme d'albumine. Pour les graisses et les sucres, Rubner s'est assuré que les données calorimétriques, telles qu'elles viennent d'être citées, peuvent être directement appliquées à l'homme.

Il vient donc comme *valeurs brutes* les nombres suivants qui seront adoptés dans tout le cours de cet exposé.

Pour 1 gramme d'albumine............	4,1	calories brutes.
— — de graisse.............	9,3	— —
— — d'hydrate de carbone..	4,1	— —

La seconde correction est nécessaire seulement dans les cas où l'on renonce à déterminer, par une analyse simultanée des fèces, la proportion de chaque aliment qui n'a pas été absorbée. Rubner (3) évalue ce déchet à 8,11 p. 100 de la valeur calorifique totale de la ration, correction que beaucoup de physiologistes portent à 10 p. 100 pour une alimentation mixte ordinaire.

Il est clair qu'au lieu de faire cette correction globale, on peut la faire porter

(1) Déduction faite de la chaleur de combustion du poids d'urée fourni par 1 gramme d'albumine.

(2) Rubner, *Zeitschrift f. Biol.*, t. XXI, p. 377, 1885.

(3) Rubner, *Zeitschrift f. Biol.*, t. XIX, p. 313, 1883.

sur la valeur calorifique de chaque aliment. Ainsi von Rechenberg (1) adopte les *valeurs nettes* que voici :

Pour 1 gramme	d'albumine.............	3,2	calories nettes
— —	de graisse..............	8,4	—
— —	d'hydrate de carbone.....	3,8	—

En général, la correction à faire sera d'autant plus forte que l'on se rapproche davantage de l'alimentation purement végétale, laquelle expose aux déchets les plus considérables. Enfin, elle doit toujours être proportionnellement plus forte pour les albuminoïdes que pour les deux autres catégories d'éléments, toutes les expériences de digestibilité tendant à démontrer que la présence de grandes quantités de matériaux réfractaires à la digestion — ce qui est la caractéristique des aliments végétaux — fait baisser d'une manière plus sensible l'utilisation des albumines que celles des graisses et des hydrocarbonés (2). C'est bien là le sens des corrections adoptées par von Rechenberg dont les sujets d'expérience (tisserands saxons) avaient une alimentation plutôt végétale.

Ajoutons que c'est la correction globale de Rubner qui est le plus souvent adoptée.

Pour terminer, précisons par quelques exemples le mode d'emploi de ces divers coefficients.

Premier cas. — On connaît simplement la composition de la ration ingérée, mais on n'a pas déterminé, par l'analyse des fèces et pour chaque aliment, la fraction non absorbée. On calculera d'abord la valeur calorifique brute de la ration :

			Calories brutes.
Albumines :	100 grammes...........	$100 \times 4,1 =$	410
Graisses :	50 —	$50 \times 9,3 =$	465
Hydrocarbonés :	400 —	$400 \times 4,1 =$	1.640
			2.515

La valeur calorifique de la ration est donc de 2.515 *calories brutes*. On tiendra compte du déchet par les excréments en diminuant ce résultat de 8,11 p. 100 de sa valeur, d'après Rubner, ou en chiffres ronds de 10 p. 100. Il vient donc 2.264 *calories nettes*.

Deuxième cas. — Supposons que les poids d'aliments qui figurent dans l'exemple précédent représentent non plus les quantités ingérées, mais ces quantités diminuées des pertes digestives que l'analyse simultanée des fèces a fait connaître. Dans ce cas le calcul se fera de la même façon, mais les 2.515 calories représenteront cette fois la valeur calorifique *nette* de la ration.

Troisième cas. — Ce dernier cas n'est à envisager qu'en ce qui concerne l'albumine. La chaleur de combustion de cet aliment, déduction faite de l'urée, est de 4,8 calories par gramme. Pratiquement on prend la valeur réduite de 4,1 calo-

(1) Von Rechenberg, cité d'après C. von Noorden, *Path. d. Stoffwechsels ;* Berlin, 1893, p. 88.

(2) Voy. à l'article *Aliments*, p. 116, 118 et 119.

ries pour corriger les erreurs inévitables dans l'analyse des aliments. Mais, si on mesure la quantité d'albumine dépensée par l'organisme, non plus par une analyse simultanée de la ration et des excréments, mais par le dosage de l'azote total des urines, il est plus juste évidemment de reprendre la valeur 4,8. Ainsi, si l'urine des 24 heures contient 14 grammes d'azote total, cette quantité d'azote correspond à $14 \times 6,25 = 87^{gr},5$ d'albumine (1), soit donc à une dépense de $87,5 \times 4,8 = 420$ calories.

3. *Calculs pour l'établissement d'une ration.*

L'analyse préalable des rations, complétée par les indications des tables de Kœnig (2) peut seule renseigner sur la valeur des diverses rations que l'on pourra constituer par l'association des aliments cités précédemment. Mais il peut être utile, en vue d'une orientation préalable, de réunir ici quelques données chimiques et thermiques sur les aliments les plus employés. Les chiffres qui suivent sont relatifs à 100 grammes d'aliment pris à l'état frais (3).

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	RÉSIDU SEC	AZOTE	GRAISSE	HYDRO-CARBONÉS	CALORIES
	gr.	gr.	gr.	gr.	
Bœuf maigre	24	3,4	0,9	—	95
Lait de bonne qualité	12	0,5	3,0	4,5	59
Beurre	88	0,1	87,0	0,5	814
Lard	—	—	95,6	—	889
Pain blanc	72	1.3-1,5	1,0	60,0	291
Pain noir	63	1,0	—	52,5	242
Cakes	90	1,2	4,6	73,3	374
Riz (décortiqué)	37	1,1	0,9	77,5	354
Cacao (V. Houten)	95	3,1	31,6	40,0	537
Sucre	—	—	—	100,0	410
« Lachsschinken » (4)	36	4,2	3,6	—	141
Œuf (sans coquille)	26	2,19	10,9	—	157
Extrait de viande Liebig	81	8,9	—	—	—
Soupes minces	9	0,07	1,5	5,0	34

(1) En exprimant le résultat en albumine à 16 p. 100 d'azote (100 : 16 = 6,25). Ajoutons que, si l'on ne dispose que du résultat d'un dosage d'urée, par une méthode gazométrique à l'hypobromite, par exemple, on pourra néanmoins calculer d'une manière approchée les poids d'azote total et d'albumine correspondants. En multipliant le poids d'urée obtenu par 1,13 — 1,14, on obtient le poids d'azote total, exprimé en urée bien entendu. En multipliant le produit ainsi trouvé par 2,91 (1 gramme d'urée correspond à $2^{gr},91$ d'albumine), on obtient avec une approximation souvent suffisante, la quantité d'albumine désassimilée.

(2) On a donné, dans le livre consacré aux *Aliments*, un extrait assez étendu de ces tables.

(3) Ce tableau est emprunté, comme le suivant à C. von Noorden, *Beiträge z. Lehre vom Stoffwechsel*, 1er fascicule, p. 156, Berlin, 1892. — Les poids d'azote multipliés par 6,25 donnent des quantités correspondantes d'albumine.

(4) Sorte de jambon fait avec de la chair de saumon fumée, puis roulée de manière à former par compression une masse assez homogène qu'on peut débiter en tranches minces. Ce sont là du moins les renseignements que j'ai pu me procurer sur cet aliment.

Voici enfin un exemple d'une ration constituée en vue d'atteindre un apport d'environ 80 grammes d'albumine, avec une quantité totale d'énergie de 2.300 calories environ (C. von Noorden) :

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	POIDS de chaque ALIMENT	AZOTE TOTAL	AZOTE EXTRACTIF	GRAISSE	HYDRO-CARBONÉS	ALCOOL	EAU
Lait	1.000	5,0	—	30,0	45,0	—	890
Viande	100	3,4	—	0,9	—	—	76
Pain blanc	250	3,2	—	2,5	150,0	—	75
Beurre	50	0,1	—	45,0	—	—	5
Un œuf (sans coquille)	40	0,9	—	4,4	—	—	30
Sucre	50	—	—	—	50	—	—
Soupe	500	0,3	0,3	7,5	25	—	470
Café	300	0,2	0,2	—	—	—	300
Eau minérale	500	—	—	—	—	—	500
Cognac	100	—	—	—	—	30	70
En tout		13,1	0,5	90,3	270,0	30	2.400

La ration ainsi composée contient :

				calories.
Albumine (13,1 — 0,5) 6,25 =	78gr,75	fournissant ...	78,75 × 4,1 =	322,9
Graisse =	90, 3	— ...	90,3 × 9,3 =	839,8
Hydrocarbonés =	270, 0	— ...	270,0 × 4,1 =	1.107,0
			En tout :	2.269,7

§ III. — Méthodes pour l'étude des dépenses de l'organisme

1. *Voies par lesquelles s'effectuent les pertes subies par l'organisme.*

Parmi les pertes que subit l'organisme, les unes sont constantes et régulières, comme celles qui s'effectuent par la respiration ou les urines, les autres sont irrégulières et accidentelles, comme les émissions de sperme, ou ne s'effectuent que pendant une période déterminée de la vie et à intervalles assez éloignés, comme il arrive pour l'expulsion d'un œuf ou d'un fœtus, l'élimination du lait, ou la production des hémorragies menstruelles.

Il ne sera guère question dans ce qui suit que des pertes constantes et régulières. Les dépenses accidentelles, émission de sperme, hémorragies menstruelles, etc., représentent, en effet, dans l'étude des échanges nutritifs des cas particuliers, dont l'observation précise, très difficile d'ailleurs, n'a pour ainsi dire pas été abordée encore.

Les pertes constantes les plus importantes subies par l'organisme sont celles qui s'effectuent par la voie pulmonaire, les urines et les excréments. Viennent ensuite les produits de la perspiration cutanée, les produits de la sécrétion des

glandes sébacées et sudoripares, le mucus nasal et bronchique, les larmes, la salive, le cérumen des oreilles, les produits de la desquammation épidermique, de la chute des ongles, des cheveux, des poils.

Quelques-unes de ces pertes peuvent être immédiatement éliminées ici, à cause de leur minime importance ; de ce nombre sont le *cérumen des oreilles*, les *larmes*, la *salive* (qui est au surplus presque entièrement réabsorbée), le *mucus nasal* et *bronchique*. Ainsi le mucus bronchique, même dans les cas d'expectoration abondante, n'emporte que très peu d'azote, lequel est l'élément le plus important à considérer quand il s'agit de dresser un bilan nutritif. Dans les produits expectorés en 24 heures, F. Renk (1) a trouvé, chez les bronchitiques, un maximum de 3gr,15 de matériaux solides, avec 0gr,23 d'azote, et chez les phtisiques, 6gr,72 de matériaux solides, avec 0gr,75 d'azote.

La desquammation épidermique, ou d'une manière générale la perte *des produits kératinisés*, tout à fait négligeable chez l'homme, ne saurait entrer pratiquement en ligne de compte que chez les animaux, à certaines époques de l'année. Valentin estime à 5 grammes environ la perte quotidienne de poils et de débris épidermiques chez le cheval. Chez un chien observé par Voit pendant 565 jours (y compris les périodes de renouvellement du poil), la perte quotidienne a été, en moyenne, de 1gr,2 avec 0gr,18 d'azote et la perte maxima, au moment de la plus forte chûte des poils, de 3gr,9 avec 0gr,6 d'azote (2).

Chez l'homme, Funke a évalué la desquammation cutanée à 6 grammes par jour (avec 0,71 d'azote), mais Bischoff et Voit ont montré que le calcul de Funke donne un résultat beaucoup trop fort, par la raison qu'il repose sur des prémisses inexactes. Des critiques plus fondées encore peuvent être adressées à l'évaluation faite par Moleschott, qui a calculé chez l'homme, d'après la vitesse de régénération de l'épiderme à la surface d'un furoncle, une perte quotidienne de 14 grammes. Cette perte est évidemment beaucoup moindre, ainsi que le montre Voit, bien qu'il soit difficile de l'évaluer avec exactitude (3).

En ce qui concerne les cheveux et les ongles, Moleschott (4) a observé chez un certain nombre d'individus auxquels on coupait, chaque mois, les cheveux à égale longueur, une perte quotidienne de 0gr,20 de cheveux, avec 0gr,0287 d'azote. Pour les ongles, qui furent coupés tous les 28 jours, la perte quotidienne fut 0gr,005, avec 0gr,00073 d'azote. De ce côté encore, la perte est donc minime et reste bien en-deçà des erreurs inhérentes à toute expérience sur la nutrition.

La perte faite par la *sueur* et la *sécrétion sébacée* a été étudiée de plusieurs côtés avec soin, par la raison que l'on a cru trouver de ce côté une solution à la question tant débattue du *déficit d'azote*, dont il sera question plus loin. Il est certain que la sécrétion sébacée et la sueur emportent avec elles de l'azote, mais beaucoup moins que ne l'a admis Funke. Même des sudations intenses ne provoquent pas de déficit d'azote sensible à l'analyse. Ainsi J. Ranke ne trouva aucune modification de la dose d'urée excrétée après une sudation énergique, tandis que le chlo-

(1) Renk, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XI, p. 102, 1875.
(2) Voyez, pour les indications bibliographiques, l'ouvrage de Voit, p. 51.
(3) Voyez l'ouvrage de Voit, p. 52.
(4) Moleschott, *Unters zur Naturlehre d. Menschen u. d. Thiere*, t. XII, p. 187 (cité d'après Voit).

rure de sodium avait diminué de 3 grammes. Il faut, bien entendu, par des boissons suffisamment abondantes, maintenir au niveau habituel le volume de l'urine, afin que la lixiviation des tissus reste la même, condition essentielle (1) pour l'obtention d'une élimination régulière des produits azotés.

Pour ce qui regarde enfin la perspiration cutanée, on la néglige en général. On a vu que l'excrétion d'acide carbonique par la peau est évaluée par Aubert à 4 grammes, par Beaunis à 10 grammes en 24 heures, tandis que la perte par le poumon est de 900 grammes environ. L'erreur commise est donc au maximum d'environ un centième, c'est-à-dire tout à fait négligeable. D'ailleurs, dans les expériences faites avec les appareils construits sur le type de celui de Pettenkofer à Munich, les produits gazeux fournis par la peau sont recueillis avec ceux des poumons (2).

Il ne nous restera donc à étudier que les pertes par la surface pulmonaire, les urines et les fèces. Mais avant d'aborder l'étude des méthodes propres à la détermination de ces pertes, il convient d'établir d'abord quelle est la période minima sur laquelle peut porter l'observation. Des limites de cette période, dépendent évidemment, dans une certaine mesure, les règles à poser pour l'étude des déchets correspondant à la période adoptée.

2. *Durée minima de l'expérience.*

Pour dresser le bilan des échanges nutritifs d'un organisme, il faut connaître, pour un laps de temps déterminé, les apports dont a bénéficié cet organisme et les pertes qui correspondent à ces apports. Cette correspondance est évidemment une des conditions essentielles de l'expérience, et il est certain, *a priori*, qu'elle ne saurait être obtenue pour une période trop courte, réduite à quelques heures par exemple. Si l'observation porte, au contraire, sur un assez grand nombre de jours, les difficultés que présente la délimitation exacte du commencement et de la fin de l'expérience perdent beaucoup de leur importance. Il importe peu qu'au début de l'expérience une petite portion des urines ou des excréments recueillis corresponde à des apports alimentaires appartenant encore à la période antérieure à l'observation, ou au contraire qu'à la fin de l'essai, une fraction des mêmes excreta soit négligée, parce qu'elle n'aura été éliminée qu'après la clôture de l'expérience. Ces erreurs, outre qu'elles se compensent parfois réciproquement, n'influent pas sensiblement sur les résultats, si l'essai a duré un assez grand nombre de jours.

En va-t-il de même lorsque l'expérience est ramenée à une période plus courte, et notamment à la période habituellement adoptée des 24 heures ? Disons immédiatement que pour les herbivores, il est impossible de s'en tenir à des expériences d'aussi courte durée. Ces animaux mangent d'une façon presque continue ; leurs aliments séjournent souvent pendant très longtemps dans l'intestin ; l'élimination des fèces correspondant à une alimentation déterminée se prolonge pendant un grand nombre de jours, si bien que les essais à longue

(1) Pour la bibliographie, voy. l'ouvrage de Voit, p. 53.
(2) Voy. au livre consacré à l'étude de la *Respiration*, p. 330.

période s'imposent ici absolument. Chez le carnivore, et en particulier chez le chien, les difficultés de cet ordre sont beaucoup moins considérables. On arrive facilement à faire avaler à cet animal, en une seule fois, et au début de la période, sa pâtée des 24 heures. D'autre part, on montrera dans un instant qu'on peut avec quelques précautions recueillir assez exactement les urines et que, par une voie détournée, le même résultat peut être approximativement obtenu pour les fèces. Mais ici se pose cette importante question de savoir si les déchets correspondant aux aliments ingérés sont tous arrivés à l'excrétion au moment où se terminent les 24 heures.

En ce qui concerne l'acide carbonique (et sans doute aussi l'eau), la chose paraît probable *a priori*, et elle a été largement confirmée par maintes expériences. La production et l'élimination de l'acide carbonique sont deux phénomènes qui se suivent de très près. Pour les déchets urinaires, Voit a montré que leur excrétion peut être considérée comme terminée aussi au bout des 24 heures, à la condition d'observer strictement certaines précautions.

Ainsi, chez le chien qui reçoit sa pâtée au début des 24 heures, on peut compter qu'au bout de cette période la digestion est terminée, que les fèces sont, sinon éliminées (1), du moins formées, et que l'état d'inanition est derechef rétabli. Ce qui le démontre, c'est qu'on voit l'animal, pendant des mois entiers, consommer jour par jour la même pâtée. Voit a pu donner quotidiennement à un chien : pendant 21 jours, 1.500 grammes de viande; pendant 8 jours, 2.000 grammes de viande; pendant 58 jours, 500 grammes de viande avec 200 grammes de grains ; pendant 99 jours, 638 grammes de pain avec 304 grammes de lait, etc. Il est clair que, si ces apports quotidiens ne s'étaient pas trouvés digérés au bout de 24 heures, il se serait produit une accumulation de déchets qui se serait manifestée à un moment donné. D'autre part, lorsque l'animal est mis en état d'équilibre azoté, on peut retrouver très régulièrement dans l'urine des 24 heures, et à quelques centièmes près, l'azote des ingesta. Mais ce résultat ne s'obtient que si les quantités d'eau consommée ne subissent aucune variation brusque. Nos tissus retiennent, en effet, d'une manière constante, sensiblement la même quantité des divers déchets. Ainsi le muscle contient toujours à peu près la même proportion d'urée ou de créatinine, ou d'autres produits intermédiaires, mais si la quantité d'eau qui traverse l'organisme vient à augmenter brusquement, il en résulte une lixiviation plus active de ces tissus (2), et l'excrétion des matériaux de déchets présente aussitôt des irrégularités sensibles.

Chez l'homme qui est habitué à prendre ses aliments des 24 heures en plusieurs fois, les choses se présentent moins simplement. Néanmoins, si l'on a soin de faire prendre le dernier repas environ 12 à 14 heures avant la fin de l'expérience (soit donc à 6 ou 7 heures du soir, l'expérience se terminat le lendemain matin à 8 heures), on peut compter que l'excrétion des déchets sera terminée pour la fin de l'essai.

(1) On verra plus loin que cette élimination peut se faire attendre très longtemps.

(2) Inversement, dans les cas d'œdème, il y a rétention de produits azotés dans les liquides épanchés, puis, lorsque l'œdème disparaît, on assiste du côté de l'urine à une débâcle d'azote.

Au surplus, ce n'est que pour certains essais assez limités que l'on peut borner l'observation à une seule journée, et encore faut-il que le sujet soit préparé à l'expérience par une période préliminaire de plusieurs jours. Par exemple, il faut que le sujet, par une nourriture appropriée, ait été mis en état d'équilibre azoté, ce qui nécessite toujours une observation préalable de plusieurs jours, ou bien il faut le prendre à l'état de jeûne complet et à une période où l'excrétion minima d'azote est nettement installée. Si à ce moment on fait intervenir l'agent à étudier (aliment, toxique, etc.), la période correspondante des 24 heures, ou peut-être seulement les périodes subséquentes, révèleront par les modifications des déchets afférents à chaque période l'action immédiate ou éloignée du facteur étudié.

Mais, le plus souvent, toute expérience sur les échanges nutritifs comporte une durée plus longue. En général, il faut compter une *période préliminaire* de 3 à 5 jours pendant laquelle l'organisme du sujet doit arriver peu à peu à un état déterminé, par exemple, celui de l'équilibre azoté. Puis commence la *période expérimentale proprement dite*, qui doit être au moins de 3 à 4 jours. Vient, enfin, une *période finale* pendant laquelle l'organisme est replacé dans les conditions de la période préliminaire, et que l'on fait bien de prolonger jusqu'au moment où le bilan nutritif de la période préliminaire se sera rétabli (1). On va voir que cette manière de faire permet d'obvier à des irrégularités difficiles à éviter dans le recueil des déchets de chaque période de 24 heures.

3. *Manière de recueillir et d'étudier les excréta.*

Les produits de la respiration. — Ce n'est que dans des recherches spéciales, et avec des appareils compliqués comme ceux de Reignault et Reiset pour les petits animaux, ou de Pettenkofer et Voit pour l'homme et les animaux de grande taille, que l'on a étudié les échanges gazeux respiratoires pendant des laps de temps qui s'étendent juqu'à une journée et au delà (2). Le plus souvent on est obligé, dans la pratique des essais sur la nutrition, de renoncer à l'étude des échanges respiratoires et de se borner à celle des ingesta, de l'urine et des fèces. D'ailleurs, le champ des recherches à entreprendre par cette méthode ainsi simplifiée est encore illimité.

Si l'on ne procède qu'exceptionnellement à l'analyse des produits de la respiration pendant toute la période des 24 heures, par contre, l'étude des échanges gazeux respiratoires pendant des laps de temps plus courts a repris une importance nouvelle dans ces dernières années, grâce aux recherches de Zuntz et Geppert, de Richet et Hanriot et d'autres observateurs. Le but poursuivi ici n'est point de calculer d'après les résultats observés pendant une heure ou deux, la grandeur des échanges respiratoires pour toute la période des 24 heures. De tels calculs, parfois tentés jadis, sont absolument illusoires à cause des variations considérables que subissent les échanges gazeux sous l'influence d'un grand nombre de facteurs physiologiques. Mais Zuntz et Geppert ont montré que la

(1) Voyez p. 480 l'expérience de Miura sur l'alcool, laquelle peut servir de type pour des essais de ce genre.

(2) Voy. au livre consacré à *La Respiration*, p. 328 et 330.

consommation d'oxygène et l'excrétion d'acide carbonique, mesurées à l'état de jeûne et au repos, fournissent une valeur limite dont la considération est extrêmement précieuse dans l'étude des échanges nutritifs. On reviendra plus loin sur cette méthode de mesure qui ne s'applique point à l'établissement du bilan total des échanges nutritifs et dont l'étude viendra mieux à propos du calcul de la ration d'entretien minima (p. 440).

L'urine. — C'est le recueil de l'urine qui exige le plus de précautions, puisque c'est par là que s'exerce le contrôle du mouvement des matériaux azotés, c'est-à-dire de la fraction la plus importante de notre alimentation.

C'est chez les herbivores que l'opération présente le plus de difficultés. Pour les petits animaux comme le *lapin* ou le *cobaye*, on se sert de vases cylindriques en verre ou en fer blanc, dont le fond est formé par une toile métallique assez fine. L'urine qui s'écoule à travers la toile est recueillie par un grand entonnoir. Le même dispositif peut servir pour les chiens de petite taille et les chats. Les difficultés augmentent et l'opération devient moins précise avec les *grands herbivores*. Chez le cheval, la vache, le bœuf, le veau et le mouton, Wolf, Kühn, Grouven, Lehmann et Soxhlet, Hellriegel se sont servis avec succès de sacs imperméables fixés au corps de l'animal. D'autres observateurs, et notamment Stohmann qui expérimentait sur des chèvres, ont construit des cages spéciales, véritables appareils de contention, dans lesquels l'animal pouvait se coucher, mais non point se déplacer beaucoup soit de côté, soit d'avant en arrière ; l'urine coulait sur une plaque en fer blanc percée de trous et que l'on lavait chaque jour avec de l'eau (1).

Pour le *chien*, on s'est beaucoup servi de cages dont le fond et les côtés sont garnis de feuilles de zinc ou de dalles en verre permettant l'écoulement de l'urine dans un vase placé sous la cage. D'après Voit, les pertes dues aux projections de l'urine, à l'imbibition des pattes et des poils de l'animal, etc., sont beaucoup plus considérables qu'on ne pourrait le croire. En répandant dans la cage une solution étendue de sel marin, Voit a constaté, la cage étant vide, une perte de 13,9 p. 100 du liquide, et de 6,9 p. 100 du sel ; en présence de l'animal, la perte du liquide s'élevait à 15-35,9 p. 100 et celle du sel à 9,9-31,6 p. 100. Pour Voit, aucune installation ne permet d'éviter ces causes d'erreur, et le seul moyen précis consiste à recueillir l'urine directement. On arrive, dit-il, assez vite à dresser les chiens à ne point uriner dans leur cage, mais dans un vase qu'on leur présente. Il suffit pour cela de les conduire au dehors deux ou trois fois par jour. Il n'est pas rare de voir des animaux éliminer en une seule fois l'urine des 24 heures, lorsqu'on les conduit au dehors le matin. Lorsque la quantité d'eau ingérée avec la ration est plus considérable, il faut sortir l'animal à plusieurs reprises, et spécialement à la fin de la période des 24 heures jusqu'au moment où les mictions répétées que l'animal effectue successivement ne donnent plus que quelques gouttes de liquide. En opérant de la sorte, on voit disparaître ces oscillations souvent signalées dans l'excrétion des matériaux azotés des 24 heures, et l'on obtient jour par jour une élimination très régulière, lorsque l'alimentation reste identique. Ce procédé dont Voit s'est servi d'une

(1) Voy. l'ouvrage de Voit, p. 26.

manière exclusive dans ses longues et nombreuses recherches sur le chien, n'est applicable qu'à des animaux mâles et d'une taille assez élevée. Chez les chiennes, Falk a montré qu'en fendant la partie antérieure de la vulve, on peut mettre à nu l'orifice de l'urètre, si bien qu'à la fin de chaque journée le recueil de l'urine s'opère aisément à l'aide de la sonde.

Chez l'*homme*, enfin, la récolte des urines ne présente aucune difficulté sérieuse, si l'on a soin de recommander au sujet d'uriner avant d'aller à la selle. Chez les femmes, ce résultat est parfois difficile à obtenir, et von Noorden recommande dans ce cas de pratiquer le cathétérisme avant la défécation. Ajoutons que chez certains malades, surtout chez ceux qui sont très bas, la sonde reste l'unique moyen de recueillir les urines.

La période devra toujours commencer le matin, à jeun, au moins 12 à 14 heures après le dernier repas et avant toute nouvelle ingestion d'aliments. Le sujet doit à ce moment vider complètement sa vessie et rejeter cette dernière portion. Toute l'urine qui est émise à partir de ce moment jusqu'au lendemain à la même heure, avant le premier repas, est comptée comme appartenant à la première journée et ainsi de suite. Une telle délimitation n'est pas toujours très facile, par la raison que, tant chez les animaux que chez l'homme, la vessie ne se vide pas toujours complètement à la fin de la période et qu'il y a, par conséquent, des portions d'urines qui sont indûment comptées avec l'urine d'un jour suivant. Ces accidents se reconnaissent assez aisément aux oscillations que présente l'excrétion des divers principes urinaires. On constate, par exemple, au milieu d'une série de 5 ou 6 jours d'une alimentation uniforme, que le volume de l'urine d'une journée est sensiblement inférieur, celui de l'urine du lendemain sensiblement supérieur à la moyenne, et que la même différence s'observe pour les poids d'azote, de chlorure de sodium et d'acide phosphorique excrétés. Dans ce cas, on additionne les résultats des deux analyses, et c'est la moyenne arithmétique qui sert à établir le bilan de ces deux journées. L'emploi de la sonde au commencement et à la fin de chaque période permet évidemment d'obvier à cette cause d'erreur.

Analyse de l'urine. — L'analyse de l'urine ainsi recueillie ne comporte, le plus souvent, que le dosage de l'azote total que l'on opérera commodément par le procédé de Kjeldahl-Argutinski signalé plus haut et qui est évidemment le plus commode, lorsqu'il s'agit d'analyses en longue série, tout en étant suffisamment exact pour le but qu'on se propose d'atteindre. Cazeneuve et Hugounenq préfèrent employer la méthode de Dumas avec la modification instrumentale très commode qu'ils ont proposée (1). Ils opèrent sur 5 centimètres cubes d'urine que l'on dessèche au bain-marie avec 5 grammes de plâtre pur et sec, additionné de 0gr,05 d'acide oxalique, Le résidu broyé avec 30 grammes d'oxyde de cuivre est introduit dans le tube à combustion. Huppert simplifie cette manœuvre en introduisant dans une nacelle en cuivre 5 centimètres cubes d'urine avec 5 gouttes d'acide sulfurique étendu au huitième; lorsque l'évaporation est presque terminée, on introduit la nacelle dans le tube, et l'on achève de remplir avec l'oxyde de cuivre (2).

(1) Cazeneuve et Hugounenq, *Bull. soc. chim.*, t. XLIX, p. 900, 1888.
(2) Neubaner et Vogel, *Anal. des Harns*; 9e éd. par Huppert et Thomas, Ire partie, p. 500.

Le dosage du carbone et de l'hydrogène qui n'est nécessaire que dans quelques cas spéciaux, se fait à la manière habituelle. L'urine desséchée sur du plâtre ou sur du sable est brûlée avec de l'oxyde de cuivre. Le plus souvent, dans ces cas, on ne se préoccupe que du carbone.

Les fèces. — La récolte des fèces présente des difficultés sérieuses chez les herbivores. Chez les petits animaux, le dispositif signalé plus haut pour la récolte des urines peut être employé avec avantage. Chez les grands herbivores, il faut des appareils spéciaux dont la description ne saurait trouver place ici (1). Le chien peut être habitué assez vite à n'éliminer ses excréments que lorsqu'on le détache ou lorsqu'on le sort de sa cage, et même il n'est pas difficile de recueillir les excréments directement dans une capsule (Voit). Enfin, chez l'homme, l'opération ne présente de difficultés sérieuses que pour certains malades, chez lesquels le mélange des fèces avec l'urine est souvent difficile à éviter.

Quant à la délimitation exacte des fèces, elle est souvent fort laborieuse. Chez les herbivores, le temps que mettent à s'éliminer les fèces qui correspondent à une ration ou à un aliment déterminé est à la fois très variable et très considérable. Henneberg et Stohmann ont vu l'élimination des premiers déchets d'une nouvelle nourriture commencer chez le bœuf 34 à 47 heures après l'ingestion de la première ration, et ils estiment à 5 jours la durée moyenne d'une digestion complète. Chez la chèvre, il faut compter 7 jours (Stohmann), chez le mouton 7 à 8 jours (Weiske) et chez le lapin jusqu'à 25 jours, pour que les derniers restes d'une alimentation donnée aient cessé d'apparaître dans les excréments. Les observations à longue période s'imposent donc chez ces animaux. Ce qui augmente encore les difficultés et aggrave les causes d'erreur, c'est la masse considérable des excréments. Un cheval de 425 kilogrammes, observé par Valentin, recevait par jour 10 kilogrammes de foin et 2 kilogrammes d'avoine (avec 10^{kg},6 de matériaux secs) et il rendait en moyenne 5 kilogrammes d'urine (avec 0^{kg},39 de matériaux secs) et 17 kilogrammes d'excréments (avec 6^{kg},27 de résidu sec) (2).

Chez le chien, Voit a observé chez un animal pesant 35 kilogrammes une élimination moyenne de 10 grammes de fèces sèches par jour (sans doute avec une alimentation carnée), mais ici encore, les excréments rendus le matin par exemple ne correspondent pas nécessairement à la pâtée consommée 24 heures auparavant. Il faut donc se contenter de délimiter les excréments qui correspondent à une période de plusieurs jours. Bidder et Schmidt ont d'abord fait remarquer qu'il est facile de distinguer et de séparer les excréments noirâtres et poisseux fournis par une ration de viande des fèces volumineuses que donne le pain noir. Voit préfère donner à l'animal environ 18 heures avant le commencement d'une expérience environ 60 grammes d'os tendres et autant après la clôture de la série. Les fèces correspondant à la période étudiée et pendant laquelle la nourriture sera composée de viande, ou de viande additionnée de

(1) Voy. dans l'ouvrage de Voit, p. 30.

(2) Souvent les excréments contiennent plus d'azote que l'urine. Chez un bœuf, Henneberg et Stohmann ont trouvé en moyenne 44^{gr},5 d'azote dans les excréments et seulement 28^{gr},5 dans l'urine des 24 heures.

graisse, de sucre, d'amidon, etc., sont alors comprises entre deux portions d'excréments blanchâtres, grumeleux et faciles à distinguer.

Chez l'homme, on donnera au sujet son dernier repas d'aliments solides à midi, et l'on n'autorisera le soir que des potages très minces (voy. plus haut); pas de lait. Le lendemain matin, au début de la période, c'est-à-dire au moment où commence la récolte des urines, on donnera au sujet trois cuillerées à soupe du mélange suivant (C. von Noorden) (1) :

Charbon végétal	15	grammes.
Mucilage de gomme arabique	15	—
Eau de menthe poivrée	60	—

Le sujet doit ensuite se rincer la bouche avec soin. Les premiers excréments à compter dans l'expérience sont alors fortement colorés en noir. Il est bon d'administrer dans l'après-midi du premier jour un lavement à la glycérine, afin de hâter l'élimination des masses fécales qui dans l'intestin précèdent encore la première selle au charbon. La selle ainsi provoquée ne contient encore en général aucune trace de charbon. La suivante, au contraire, ordinairement du lendemain matin, est, au contraire, franchement noire, ou n'est accompagnée que de quelques fragments bruns, qui sont à éliminer comme appartenant à la période antérieure à l'expérience.

A l'issue de la période, c'est-à-dire, si le dernier repas a eu lieu à 6 ou 7 heures du soir, le lendemain matin, au moment de terminer le recueil des urines, on administre une nouvelle portion de charbon. Bien entendu les premiers excréments colorés en noir qui apparaissent maintenant n'appartiennent plus à la période considérée et sont à rejeter (2).

Analyse des fèces. — Les excréments sont pesés à l'état frais. On les arrose ensuite, dans une capsule, d'acide sulfurique étendu, et on les dessèche au bain-marie. A cette première portion, on ajoute le produit des selles subséquentes, avec une nouvelle quantité d'eau acide, on dessèche et on continue ainsi jusqu'à ce que tous les excréments correspondant à la période considérée soient réunis. Au bout de plusieurs jours, les excréments sont secs, bien qu'ils puissent encore être visqueux à chaud, s'ils contiennent beaucoup de graisse. On met ensuite la masse à l'étuve à 105° pendant 5 à 6 heures; puis on pèse, et après avoir détaché avec soin la masse, on reprend le poids de la capsule vide.

(1) C. von Noorden, *Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel*, Berlin, 1892, Ire partie, p. 143.

(2) Dans ses expériences aujourd'hui classiques sur l'utilisation des aliments chez l'homme, Rubner s'est servi du lait pour la délimitation des excréments. Sauf dans le cas où cet aliment provoque des diarrhées, la couleur claire et la consistance assez ferme des excréments fournis par le lait permettent une délimitation très facile. Le jour qui précède l'essai on fait boire deux litres de lait. la dernière portion étant administrée 16 heures avant le commencement de l'expérience, soit donc à 4 heures du soir, si la récolte des urines doit commencer le lendemain à 8 heures du matin, puis 6 heures après la fin de l'expérience, le sujet commence derechef l'absorption de deux nouveaux litres de lait (Rubner, *Zeitschrift f. Biol.*, t. XV, p. 119, 1879).

La différence donne le poids des excréments secs. La masse est alors grossièrement divisée dans un mortier et conservée dans un vase bien bouché.

Pour procéder aux analyses, on agite d'abord le vase, afin de bien mélanger les fragments et de rendre la masse bien homogène, résultat que l'on obtient d'autant plus sûrement que l'on a eu soin de remuer plus souvent avec une baguette la masse fluide des excréments, pendant leur dessication au bain-marie. Puis un certain nombre de fragments sont triturés dans un mortier ou mieux réduits en poudre dans un moulin à poivre.

Pour le *dosage d'azote*, on pèse 2 à 3 prises de 0,5 à 2 grammes environ chacune, et on les introduit dans le petit ballon où doit se faire la destruction avec l'acide sulfurique et le mercure (si l'on opère d'après Argutinsky). On bouche bien et on attend 12 heures. Sans cette précaution la masse mousse et déborde facilement, accident qui se produit même parfois, malgré ce repos de 12 heures, si l'on chauffe trop vite au début. La destruction qui est plus longue qu'avec l'urine doit être prolongée pendant 4 à 5 heures. Les résultats sont en général concordants, comme le montre l'exemple que voici, emprunté, comme la description qui précède, à C. von Noorden (*Op. cit.*) :
Excréments secs pour une période de 7 jours : 150 grammes.

2gr,246 d'excréments secs contenaient......	0gr,0966 d'azote,	ou	4,305 p. 100
1 328 — — —	0 0571	—	4,300
1 945 — — —	0 0840	—	4,318
	Moyenne....		4,308

Les 150 grammes d'excréments renfermaient donc 6gr,642 d'azote, c'est-à-dire :

$$\frac{6,462}{7} = 0,922 \text{ grammes par jour.}$$

En général, les excréments de l'homme contiennent environ par jour :

A l'état d'inanition...........................	0gr,2 à 0gr,5 d'azote
Pour une alimentation exclusivement carnée....	0 5 à 0 8 —
— — à régime carné prédominant	0 5 à 1 0 —
— — mixte....................	0 8 à 1 5 —
— — végétale..................	1 0 à 4 0 —

et quelquefois davantage (C. von Noorden).

Quant à l'utilisation de ces résultats, il importe peu que l'on écrive, pour la balance des recettes et des dépenses d'azote :

(I) Azote ingéré — azote des fèces = azote de l'urine, ou bien :
(II) Azote ingéré = azote de l'urine + azote des fèces.

Mais il est clair qu'au point de vue physiologique, aucune des deux équations n'est absolument exacte, puisque l'azote des fèces se compose de deux portions, l'une provenant des aliments, l'autre des sucs digestifs et des déchets épithé-

liaux de la paroi intestinale, et qui, seule, a pris réellement part au mouvement nutritif des corps azotés. A la première de ces portions, il faudrait appliquer la première équation ; à la seconde conviendrait l'équation II. C'est au physiologiste à choisir dans chaque cas l'équation qui donnera à ses résultats la forme la plus convenable.

Le *dosage des graisses* ne comporte que pour quelques cas spéciaux la détermination séparée des graisses neutres, des acides gras libres et des savons. C'est pourquoi il est indiqué de transformer tous ces corps en un produit soluble dans l'éther. Dans ce but, deux portions de 5 à 8 grammes d'excréments secs pulvérisés sont bouillies dans une capsule de porcelaine, au bain-marie, avec de l'alcool chlorhydrique jusqu'à ce que tout l'alcool soit chassé. On dessèche ensuite pendant 5 à 6 heures à l'étuve à 105°; puis on mélange la masse avec du sable pur et sec, et on épuise par de l'éther, comme il est indiqué plus haut pour le beurre. L'extrait éthéré est une masse brune, visqueuse ou solide à froid, et qu'il faut reprendre une seconde fois par de l'éther anhydre. Le résidu abandonné par l'éther est enfin pesé. Il contient des graisses, des acides gras supérieurs, des matières colorantes, et enfin de la cholestérine et de la lécithine. Le plus souvent la masse totale est comptée comme graisse. Pour des essais très précis relatifs à la digestibilité des graisses, on pourra faire le dosage séparé de la cholestérine et de la lécithine d'après Hoppe-Seyler (1).

Le *dosage des hydrocarbonés*, qui n'est que rarement utile, sera pratiqué d'après la méthode d'Allihn et Liebmann, citée plus haut.

Le *dosage du carbone* et de *l'hydrogène* se fait à l'aide de l'oxyde de cuivre par les procédés ordinaires, mais son utilité est fort restreinte.

On ne s'est occupé dans ce qui précède que des matériaux organiques. Un chapitre particulier sera consacré plus loin aux substances minérales, sur lesquelles il n'a été fait d'ailleurs qu'un petit nombre de recherches, presque toutes d'ordre qualitatif.

4. *La question du déficit d'azote.*

Cette question du déficit d'azote qui a déjà été traitée à propos de l'exhalation de l'azote par le poumon (voy. *Respiration*) ne doit être reprise ici qu'au point de vue de l'importance pratique qu'elle présente au regard des essais sur la nutrition. Quelle que soit la solution définitive que des recherches ultérieures apporteront à ce problème, on peut dire, dès à présent, qu'au point de vue qui nous occupe ici la question du déficit d'azote est de nulle importance, car le débat porte sur des quantités d'azote si faibles qu'elles rentrent à peu près, comme le montrent bien la longueur et la confusion du débat, dans les limites des erreurs d'expériences.

(1) Voy. dans l'*Encyclopédie chimique*, Garnier et Schlagdenhauffen, *Analyse chimique des liquides et tissus de l'organisme*, p. 173.

Voici au surplus quelques chiffres empruntés à Bischoff et Voit et à M. Gruber (1). Les expériences ont porté sur le chien.

1° Un animal reçoit, en 49 jours, 73.500 grammes de viande contenant 2.499 grammes d'azote. Il élimine, d'autre part, dans le même temps :

Par les urines............................	2.495gr,0 d'azote
Par les fèces............................	30 6 —
TOTAL...........	2.525gr,6 —

La différence est de + 26,6, soit 1 p. 100.

2° Un animal reçoit en 58 jours 29.000 grammes de viande avec 986 grammes d'azote (il a consommé, en outre, 11.600 grammes de graisse); il élimine d'autre part :

Par les urines..............................	943gr,7 d'azote
Par les fèces...............................	39 1 —

La différence est de — 3, 2, soit 0,3 p. 100.

3° Dans une expérience de Gruber conduite avec les plus grandes précautions, et où les dosages d'azote ont été faits d'après la méthode de Dumas, le bilan de l'azote fut le suivant chez un chien nourri à la viande pendant 17 jours :

Azote contenu dans la viande ....,	368gr,53
Azote contenu dans les urines et les fèces.........	368 28

Dans des expériences faites sur l'homme, soumis à une alimentation mixte, Pettenkofer et Voit observèrent des oscillations positives ou négatives allant jusqu'à 2,50 p. 100 au maximum. Ces résultats, en ce qui concerne la grandeur des écarts observés ont été souvent confirmés depuis, tant sur l'homme que sur les animaux. Ne rappelons ici que l'élégante expérience faite par Péligot (2) sur la nutrition des vers à soie.

(1) Bischoff et Voit, *Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers*, 1860. — Gruber, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XVI, p. 367, 1880.

(2) Péligot, *Comptes Rendus*, t. LXI, p. 866, 1865 ; *Ann. de chim. et de phys.*, t. XII, p. 445, 1867.

CHAPITRE II

LA RATION D'ENTRETIEN

Des notions qui ont été exposées précédemmeut, il ressort que nos aliments doivent répondre à deux ordres de besoins :

1° Ils doivent apporter avec eux la somme d'énergie suffisante pour couvrir, pendant un temps donné, les dépenses en chaleur, travail mécanique, etc., effectuées par l'organisme.

2° Ils doivent contenir un ensemble de substances chimiques déterminées dont la machine animale a besoin pour l'entretien et le fonctionnement de ses organes, sans qu'elle puisse remplacer l'une de ces substances par aucune autre, ni la fabriquer aux dépens d'aucune autre.

Le premier de ces besoins pourrait être exprimé par un certaiu nombre de kilogrammètres ou d'ergs. On le représente plus simplement par un chiffre de calories, unité très commode, d'abord parce que l'énergie chimique de nos aliments est pratiquement évaluée au calorimètre en unités de chaleur, et ensuite parce que c'est surtout sous la forme de chaleur que l'organisme dépense l'énergie qui lui est fournie par ses aliments.

Le second, comme le dit très bien Lapicque, devrait, pour être exprimé d'une façon adéquate, être représenté par une liste de substances, avec un certain poids en regard de chaque nom de cette liste.

Lorsque ces deux ordres de besoins sont exactement couverts, l'organisme est dit en état d'entretien : il équilibre alors ses recettes et ses dépenses, et la ration alimentaire qui le maintient dans cet état s'appelle une *ration d'entretien* ou *d'équilibre*. Au contraire, lorsque les matériaux fournis sont insuffisants à l'un ou l'autre des deux points de vue qu'on vient d'établir, l'organisme vit en partie aux dépens de ses propres tissus, dont il détruit la quantité uécessaire pour couvrir le déficit en énergie, ou bien auxquels il emprunte le complément des substances qui lui fout défaut.

De ces deux besoins, le premier est assez bien connu. On sait, au moins dans certaines conditions physiologiques, quelle est la quantité totale d'énergie dépensée par notre organisme. Mais le second constitue un chapitre de physiologie générale à peiue eutamé. L'étude qualitative des aliments nous a montré,

en effet, combien nous sommes loin de pouvoir dresser une liste complète des aliments simples, à la fois nécessaires et suffisants (1) ; nous ne savons pas mieux quel poids il faudrait inscrire à côté de chacune des substances portées sur cette liste, puisque même le besoin d'albumine — cet aliment par excellence — est aussi mal connu dans sa grandeur qu'il reste encore mystérieux dans sa cause.

Étudions donc successivement ces deux ordres de besoins, et soit :

1° La grandeur du besoin total de calories chez l'homme, c'est-à-dire la somme totale d'énergie nécessaire à l'entretien de la vie pendant un laps de temps donné (24 heures) ;

2° La grandeur du besoin de substances chimiques déterminées, pendant la même période.

§ I. — Grandeur du besoin total de calories chez l'homme

1. *Les Méthodes.*

Les méthodes présentent ici un intérêt d'ordre général. Elles ne sont point, en effet, si l'on peut dire ainsi, extérieures à la question et, comme il arrive souvent, d'intérêt purement technique. Bien au contraire, leur étude introduit immédiatement, comme on va s'en rendre compte, au cœur même du problème de la nutrition.

De ces méthodes, la première, fondée sur l'étude du *bilan total des recettes et des dépenses d'un organisme*, permet de mesurer la valeur absolue du besoin de calories pour un laps de temps déterminé.

La seconde, fondée sur l'*étude des échanges gazeux respiratoires*, se prête surtout à l'étude des variations relatives de ce besoin sous diverses influences.

Méthode par l'étude du bilan nutritif total. — Dans la mesure de la grandeur du besoin de calories, chez l'homme, trois cas peuvent se présenter :

1° L'organisme reçoit la ration d'équilibre, c'est à dire celle qui suffit exactement à couvrir ses besoins. Dans ce cas, il suffit de connaître la composition de la ration et, à l'aide des valeurs thermiques des divers aliments simples, on en déduit très facilement la valeur calorifique totale de la ration, c'est-à-dire le nombre total de calories qui a suffi, pendant une période de 24 heures par exemple, aux dépenses en énergie de l'organisme.

2° L'organisme reçoit une ration supérieure à ses besoins. Dans ce cas il se contente, comme on le montrera plus loin, de prélever sur cet apport, la quantité qui correspond à sa dépense ordinaire en calories. *La dépense d'entretien reste la même*, toutes choses égales d'ailleurs, et le surplus d'aliments non détruit est retenu dans l'organisme sous la forme de réserves. Si donc on connaît la valeur calorifique de la ration introduite, et si l'on possède d'autre part une méthode permettant de déterminer la nature et la quantité des matériaux mis

(1) Voy. au début de cet ouvrage, *Les Aliments*, p. 143 et 157.

en réserve, on pourra calculer par différence le nombre de calories réellement dépensées par l'organisme.

3° La ration est insuffisante ou nulle. Dans ce cas l'organisme prélève sur ses propres tissus soit de quoi parfaire la ration tout entière, et l'analyse des excreta fera connaître la grandeur et la nature de ces emprunts, et, conséquemment, le nombre total de calories dépensées par l'être vivant.

Examinons ces trois cas.

Cas de la ration d'équilibre. — Il y a 2 manières de déterminer la ration d'entretien ou d'équilibre nécessaire à l'organisme humain.

La première consiste à observer un nombre considérable de personnes adultes choisissant librement leur nourriture. L'expérience montre que la ration instinctivement adoptée dans ces conditions est, pour la grande majorité des individus, celle qui répond à l'état d'entretien. Ce qui le démontre, c'est la constance remarquable du poids du corps, telle qu'elle se maintient à travers des mois et des années chez des adultes bien portants. Pour des périodes plus courtes, les variations momentanées de la quantité d'eau retenue par les tissus pourraient masquer des pertes ou des gains de graisse ou d'albumine, mais il suffit de prolonger l'observation pendant un temps assez long pour que la constance du poids du corps autorise à conclure que l'organisme se retrouve à la fin de la période considérée avec les mêmes réserves d'albumines, de graisses et d'hydrocarbonés et, conséquemment que la ration habituellement consommée représente réellement la ration d'équilibre.

Prenons comme exemple une observation de Ch. Jürgensen (1) qui fournit les données que voici pour le calcul du nombre total de calories dépensées : Un médecin de Copenhague, âgé de trente-sept ans, pesant 75^{kgr},5 maintient son poids avec une nourriture quotidienne contenant en moyenne 135 grammes d'albumine, 140 grammes de graisse et 249 grammes d'hydrate de carbone, d'où l'on déduit :

Albumine	135 × 4,1 =	553 calories.
Graisses	140 × 9,5 =	1.302 —
Hydrocarbonés	249 × 4,1 =	1.021 —
		2.876 calories.

Ce sont là des calories brutes, c'est-à-dire qui correspondent à la ration telle quelle est ingérée et non telle qu'elle est absorbée dans le tube digestif (V. p. 420). Comme dans l'espèce l'analyse des fèces n'a pas été faite, il faut se contenter de déduire, avec Rubner, un déchet de 8 p. 100 environ. Il vient donc 2.646 calories nettes, soit 36 calories par kilogramme.

La seconde manière consiste à réaliser artificiellement et par tâtonnement l'état d'équilibre chez des sujets dont la ration est choisie de telle façon qu'il y ait balance exacte entre les ingesta (carbone et azote des aliments ingérés) et les excreta (carbone et azote des fèces, de l'urine et de l'air expiré). Le calcul se

(1) Jürgensen, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXII, p. 489, 1886. — C. von Noorden, *Path. d. Stoffwechsels;* Berlin, 1893, p. 91.

fait exactement comme dans les deux cas suivants (cas de la ration surabondante ou insuffisante) avec cette différence que les recettes balanceraient les dépenses. Cette balance exacte, qui est parfois laborieuse à réaliser n'est d'ailleurs pas indispensable, comme le montre l'examen des deux cas suivants.

Cas de la ration surabondante. — Lorsque la ration est surabondante, on détermine par la comparaison exacte des ingesta et des excreta (urine, fèces, produits expirés), la fraction de cette ration qui a été effectivement détruite par l'organisme. Appliquée à la période relativement courte des 24 heures, cette méthode suppose que les produits de la destruction des aliments afférents à la période sont tous arrivés à l'excrétion où moment où la période se termine. On a vu que pour l'acide carbonique et pour les déchets urinaires, on peut, au prix de certaines précautions, considérer cette condition comme remplie. Pour les fèces, la délimitation se fera, avec les précautions indiquées plus haut, à l'aide de la potion au charbon.

Connaissant la composition de la ration, et en admettant que la totalité du carbone et de l'azote ingérés est contenue dans les aliments consommés, à l'état d'albumine, de graisse et d'hydrates de carbone, il suffit, pour calculer le nombre de calories dépensées par l'organisme, de doser : 1° le carbone dans l'air expiré; 2° le carbone et l'azote dans l'urine et dans les excréments.

Voici un exemple de ce calcul que nous citons d'après C. von Noorden (1).

RECETTES

Albumine..........	100 gr. avec 16 gr. d'azote	et 53,6 de carbone.		410	cal.
Graisses............	60	—	45,9 —	558	—
Hydrates de carbone.	500	—	200,5 —	2.050	—
Total.........		16 gr. d'azote	et 299,5 de carbone.	3.018	cal.

DÉPENSES

Par l'urine.........................	13,8 gr. d'azote	et	8,0	de carbone.
Par les excréments.................	1,2	—	5,0	—
Par la respiration...................	—	—	256,5	—
Total..............	15,0 gr. d'azote	et	269,5	de carbone.

L'organisme a donc retenu 16,0 — 15,0 = 1 gramme d'azote et 299,5 — 269,5 = 30 grammes de carbone.

Si l'on admet avec Voit que l'organisme a restitué tous les déchets azotés correspondants à la période considérée, il faut conclure que cette quantité d'azote a été fixée à l'état d'albumine. Or, si l'on admet que l'albumine contient, en moyenne, 16 p. 100 d'azote et 53,6 p. 100 de carbone, il vient, pour chaque gramme d'azote, 6,25 d'albumine contenant 3^{gr},35 de carbone.

Les 6^{gr},25 d'albumine fixés ayant retenu 3^{gr},35 de carbone, il reste 30 — 3,35 = 26^{gr},65 de carbone fixés sous la forme de composée non azotés,

(1) C. von Noorden, *Lehrbuch der Pathol. des Stoffwechsels*; Berlin 1893, p. 92.

hydrates de carbone (glycogène) ou graisses. On admet, en général, avec Voit que ce surplus de carbone a été fixé à l'état de graisse, par la raison que les réserves de glycogène créées par l'organisme sont relativement peu importantes, et surtout que ces réserves ne subissent d'un jour à l'autre que des variations très faibles. Or, la graisse, contenant, en moyenne, 76,5 p. 100 de carbone, chaque gramme de carbone correspond à $1^{gr},307$ de graisse. Les 26,65 de carbone retenus valent donc $26,75 \times 1,307 = 34^{gr},83$ de graisse.

L'organisme a donc économisé sur la ration qui lui avait été offerte :

Albumine	$5^{gr},25$	ou	25,6 calories.
Graisse	34 ,8	—	323,6 —
Total			349,2 calories.

La consommation réelle nécessaire à l'entretien de l'organisme a donc été de : 3.018 — 349,2 = 2.668,8.

Cas de l'alimentation nulle ou insuffisante. — L'expérience suivante de Ranke (1) nous fournit un exemple de calcul pour le cas de l'inanition totale chez l'homme. Un sujet d'un poids initial de $69^{kg},6$ est soumis pendant 48 heures à un jeûne complet. Il élimine pendant la deuxième période de 24 heures.

Azote	$8^{gr},024$
Carbone	184 ,5

Les $8^{gr},024$ d'azote correspondent à la destruction de $8,024 \times 6,25 = 50^{gr},15$ d'albumine, lesquels contiennent $8,024 \times 3,35 = 26^{gr},88$ de carbone. Il reste donc, comme provenant de la destruction des graisses, 184,5 — 26,88 = $157^{gr},62$ de carbone qui représentent $157,62 \times 1,307 = 206$ grammes de graisse. L'organisme a donc fourni pendant cette deuxième journée de jeûne :

Albumine	$50^{gr},15$	ou	$50,15 \times 4,8$ (2) =	240,7 calories
Graisse	206	ou	$206 \times 9,3$ =	1.915,8 —
			Total	2.156,5 calories

Le poids final du sujet ayant été $68^{kg},5$, il vient pour le poids moyen de 69 kilogrammes :

$$\frac{2.156,5}{69} = 31,1$$

calories par kilogramme de poids vif.

(1) Ranke, *Die Ernährung des Menschen*; Munich, 1876, p. 210; cité d'après Kœnig, *Chem. d. menschl. Nahrungs-und Genussmittel*, 3e éd. Berlin, 1889, t. I, p. 110. — Le calcul a été refait en prenant pour les graisses la composition moyenne admise dans l'exemple précédent, laquelle est un peu différente de celle qu'adoptait Kœnig.

(2) Voy. p. 421, la justification de l'emploi du coefficient 4,8 au lieu de 4,1, dans ce cas particulier.

Le calcul se ferait de la même manière pour le cas d'une alimentation insuffisante.

Méthode par l'étude des échanges gazeux respiratoires. — Cette méthode, particulièrement précieuse pour étudier les variations rapides de la dépeuse de calories sous des influeuces diverses, est fondée sur l'observation des quantités d'oxygène consommé et d'acide carbonique dégagé pendaut un temps donné, et dérive des données physiologiques que voici :

On sait que la quantité d'oxygène consommée par un orgauisme dans un temps donné est, dans dé très larges limites, iudépendaute de la quantité d'oxygène offerte aux tissus par la respiration. Déjà Lavoisier, et plus tard, Regnault et Reiset se trouvaient avoir établi cette loi physiologique, le jour où ils démontrèrent que la consommation d'oxygène reste la même dans l'oxygène pur ou daus l'air ordinaire. Mais la portée de ces expériences était restée en général méconnue, ainsi qu'en témoigne encore aujourd'hui la persistance avec laquelle se maintient la pratique absolument illusoire des inhalations d'oxygène daus les maladies où il y a menace d'asphyxie (1). C'est tout près de nous que Pflüger et Voit ont rappelé l'attention sur ce fait, et posé cette loi physiologique fondamentale, à savoir que *ce n'est point la quantité d'oxygène offerte aux tissus qui règle l'intensité des combustions et par suite la consommation d'oxygène* ; celle-ci est uniquement déterminée par les *besoins des éléments cellulaires*, c'est-à-dire par l'intensité du travail chimique qui s'accomplit dans les cellules. La quantité d'oxygène consommée pourrait donc, d'après cette loi, servir de mesure de la désagrégation organique accomplie dans un temps donné, c'est-à-dire de la dépense d'énergie effectuée par l'organisme.

La légitimité d'une telle méthode de mesure serait immédiatement certaine si l'organisme brûlait toujours la même substance, par exemple la graisse, avec production des mêmes déchets, eau et acide carbonique. Mais nous consommons au moins trois catégories d'aliments, et la même quantité d'oxygène oxyde des quantités très différentes de ces trois aliments. Ainsi 100 grammes d'oxygène transforment 35 grammes de graisse en eau et en acide carbonique avec production de 325 calories, ou bien $84^{gr},4$ d'hydrate de carbone en eau et acide carbonique avec production de 346 calories, ou enfin $74^{gr},4$ d'albumine en eau, acide carbonique et urée, avec production de 362 calories. La quantité d'oxygène consommé ne renseigne douc ni sur la quantité de combustible détruite, ui sur la somme d'énergie libérée.

Les classiques recherches de Regnault et Reiset, tant de fois confirmées après eux, ont heureusement montré que l'observation du *quotient respiratoire* permet de conclure à la qualité du combustible consommé par nos tissus.

Écrivons, en effet, les quantités d'oxygène consommé et d'acide carbonique produit par le fait de la combustion d'un hydrate de carbone, tel que le glucose, par exemple. De tels corps, comme l'indique leur nom, contiennent exactement la quantité d'oxygène nécessaire pour trausformer en eau, c'est-à-dire pour

(1) Voy. sur cette question le livre consacré à l'étude de la *Respiration*, p. 358 et 363.

brûler entièrement tout l'hydrogène de la molécule. Il ne faut donc fournir à cette dernière que la quantité d'oxygène nécessaire pour transformer le carbone en acide carbonique, et l'équation de combustion devient :

$$\underset{}{C^6H^{12}O^6} + \underset{12\text{ vol.}}{6O^2} = 6H^2O + \underset{12\text{ vol.}}{6CO^2}$$

Dans un organisme qui ne consommerait que du sucre, on verrait donc, pour un volume d'oxygène absorbé, apparaître un volume égal d'acide carbonique. En d'autres termes, le quotient : $\frac{\text{Vol. d'acide carbonique exhalé}}{\text{Vol. d'oxygène absorbé}}$, dont la considération si féconde a été introduite dans la science par Regnault et Reiset, et dont Pflüger a poursuivi plus tard l'étude sous le nom de *quotient respiratoire* (1), serait, dans l'espèce, égal à l'unité.

Au contraire, la combustion d'une molécule de tripalmitine est représentée par l'équation que voici :

$$C^{51}H^{98}O^6 + 72{,}5O^2 = 49H^2O + 51CO^2.$$

Le quotient respiratoire devient nécessairement inférieur à l'unité et prend dans l'espèce la valeur

$$\frac{51}{72{,}5} = 0{,}70.$$

Enfin, pour l'albumine, si l'on admet que la désagrégation des matériaux azotés va jusqu'à la production de l'ammoniaque, il vient, d'après Henriot (2) l'équation que voici :

$$C^{240}H^{367}Az^{65}O^{75}S^3 + 255O^2 = 240CO^2 + 93H^2O + 65AzH^3 + 3SO^4H^2,$$

ce qui donne un quotient de 0,94.

L'expérimentation physiologique a vérifié très sensiblement ces prévisions. Lorsque la combustion porte principalement sur les hydrocarbonés, on voit le quotient respiratoire se rapprocher de l'unité ; il est au contraire sensiblement égal à 0,70 pour une alimentation riche en graisses. Enfin, il se rapproche de 0,73 pour une alimentation carnée (3).

(1) Voy. au livre consacré à l'étude de la *Respiration*, p. 332 et *passim*.

(2) Hanriot, *Arch. de physiol.* (5), t. IV, p. 249, 1893.

(3) Ce chiffre de 0,73 est notablement différent du chiffre théorique prévu plus haut. Cela tient à ce fait que dans l'organisme on n'assiste jamais à la combustion d'un seul aliment, mais nécessairement à la désagrégation simultanée de plusieurs combustibles. En second lieu, l'aliment considéré ne se défait pas nécessairement conformément aux équations théoriques que l'on vient de lire. On en verra plus loin un exemple frappant à propos des sucres qui peuvent fournir un coefficient respiratoire supérieur à l'unité ; ce qui n'explique pas l'équation théorique de la combustion du glucose.

Si donc chez un sujet le quotient respiratoire se maintient constant pendant plusieurs heures, on pourra conclure de là que *la nature du combustible ou des combustibles utilisés est restée la même pendant ce temps*. Conséquemment, la quantité d'oxygène consommée pendant cette période peut servir de mesure de la combustion, et *toute variation rapide de cette quantité pourra être mise légitimement sur le compte du facteur que l'on aura fait intervenir*.

Exemple (1) : un homme à jeun et à l'état de repos consomme 233 centimètres cubes d'oxygène par minute ; après ingestion d'un déjeuner au pain, il en consomme 290. Le travail mécanique et physiologique du tube digestif a donc provoqué une augmentation des combustions — c'est-à-dire de la dépense d'énergie faite par l'organisme — de 24 p. 100.

Cette méthode présente cet inconvénient que, dans les conditions ordinaires, la consommation d'oxygène varie considérablement d'un individu à l'autre et, chez un sujet donné, d'une heure ou même d'une minute à l'autre. La comparaison des résultats devient donc très difficile. Zuntz (2) a montré qu'on peut tourner la difficulté de la manière suivante : chez tout sujet, la consommation d'oxygène atteint un minimum lorsque deux conditions sont réalisées : repos absolu et vacuité complète du tube digestif. Cette valeur minima (*Schwellenwerth*) ou valeur correspondant à l'état de jeûne (*Nüchternwerth*) sert non seulement de point de comparaison pour les expériences faites sur le même individu, mais encore pour celles qui sont faites sur des sujets différents. Elle est remarquablement constante pour un même individu, ainsi que le démontrent notamment les déterminations de Richet et Hanriot (3). Presque tous les résultats obtenus sont compris entre :

Pour l'oxygène absorbé........................	$3^{cc},0$ et $4^{cc},5$
Pour l'acide carbonique exhalé................	$2^{cc},5$ et $3^{cc},5$

les volumes gazeux étant réduits à 0° et 760 millimètres de pression en mercure, et rapportés à 1 kilogramme de poids vif et à 1 minute. La moyenne de tous les résultats connus est, d'après C. von Noorden, à qui nous empruntons cet exposé (4) :

Pour l'oxygène....................................	$3^{cc},81$
Pour l'acide carbonique............................	$3^{cc},08$

Ces résultats fournissent donc une valeur étalon à laquelle on peut rapporter les résultats que l'on obtient sous l'influence de divers facteurs. On citera plus loin un grand nombre de données physiologiques obtenues à l'aide de cette méthode.

(1) Henrijean, *Bull. de l'Acad. belge*, n° 1, 1883 ; cité d'après C. V. Noorden, *Path. d. Stoffwechsels*, p. 94.
(2) Zuntz, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1887, p. 430.
(3) Voyez au livre, *Respiration*, p. 339.
(4) C. von Noorden, *Pathologie des Stoffwechsels* ; Berlin, 1893, p. 93.

2. *Principe de l'isodynamie des aliments.*

Avant d'exposer les résultats fournis par ces méthodes, il convient de compléter les indications données plus haut sur la valeur calorifique des divers aliments dans l'organisme, par la notion de leurs *valeurs isodynames*. Cette notion si féconde de l'isodynamie a été introduite en physiologie et expérimentalement démontrée par Rubner ; elle montre bien que la distinction établie au début de ce chapitre, entre les deux ordres de besoins auxquels doit répondre notre alimentation, n'est pas une vue artificielle de l'esprit, mais correspond à des réalités physiologiques.

En effet, si le besoin d'une certaine somme totale de calories existe pour l'organisme, indépendamment du besoin de substances chimiques déterminées, on peut prévoir théoriquement que cette quantité d'énergie pourra, au moins dans une certaine mesure, être empruntée indifféremment à l'une ou l'autre catégorie d'aliments, pourvu que l'énergie totale fournie par la ration puisse couvrir la totalité des dépenses. De plus la substitution d'un aliment simple à l'autre devra être possible *dans le rapport des énergies calorifiques que représentent ces aliments.* Ainsi, soit un organisme dépensant en 24 heures 2.500 calories ; cette quantité d'énergie pourra être fournie indifféremment par 2,500 : 9,3 = 269 grammes de graisse, par 2.500 : 4,1 = 610 grammes d'albumine, on par 2,500 : 4,1 = 610 grammes d'amidon.

Les expériences faites par Rubner pour vérifier cette vue de l'esprit ont fourni des résultats en accord remarquable avec la théorie, avec cette seule restriction sur laquelle on reviendra longuement plus loin, que pratiquement il y a certain minimum d'albumine, qui ne peut être, en aucune façon, remplacé par les autres aliments.

Voici quelles sont les données préalables sur lesquelles reposent les expériences de Rubner. Lorsqu'un animal est à jeun depuis quelques jours, ses combustions se font suivant un régime très régulier, ainsi qu'en témoigne la constance des excrétions d'azote et de carbone (1). Ce régime n'est pas sensiblement modifié si l'on donne à l'animal une petite quantité de nourriture, inférieure à celle qu'il demande à ses tissus dans l'état de jeûne complet. L'animal diminue simplement les emprunts qu'il fait à son organisme d'une quantité équivalente à la quantité de nourriture qu'on lui donne, mais le régime de ses dépenses reste le même. Il continue à vivre avec le même bilan total de calories (2).

On dose donc les pertes en azote et en carbone subies par un animal pendant une période de jeûne, et on calcule avec ces données la quantité d'albumine et de graisse consommées aux dépens des tissus. Puis, on fait ingérer par exemple une certaine quantité d'albumine, et l'on constate par l'analyse que l'animal a

(1) Voy. plus loin au chapitre consacré à l'*étude des échanges nutritifs dans l'inanition*.

(2) En réalité, les jours où il y a alimentation sont marqués par une dépense totale de calories un peu plus forte, surplus qui correspond au travail imposé à l'appareil digestif. Mais, si l'on a soin de choisir des aliments n'exigeant des parois intestinales qu'au travail mécanique modéré, ce surplus reste très faible (voy. plus loin, p. 452).

a pu diminuer d'une certaine quantité l'emprunt de graisse fait aux réserves de l'organisme. On apprend ainsi quelle est la quantité d'albumiue que l'organisme peut substituer à un certain poids de graisse tout en maintenant sensiblement au même niveau ses dépenses totales de calories. Nous donnons ci-après le détail de deux expériences de Rubner.

1° Une chienne dont on recueille l'urine à l'aide de la sonde est soumise à un jeûne de 4 jours, puis le jeûne est prolongé pendant un 5ᵉ et un 6ᵉ jour, durant lesquels on dose l'azote et le carbone dans les urines et les fèces, et le carbone des produits expirés. Au sixième jour l'animal reçoit 40 grammes d'os nettoyés par raclage (1), puis le lendemain et le surlendemain, soit donc le 7ᵉ et le 8ᵉ jour, respectivement 720 et 760 grammes de viande avec (100 centimètres cubes d'eau chaque fois). Les quantités de carbone et d'azote excrétées par jour furent en moyenne :

	Carbone	Azote
Pendant l'inanition......................	71gr,06	3gr,16
Pendant l'alimentation à la viande.......	96 94	20 63

On voit que, sous l'influence de l'ingestion de la viande, l'animal a haussé ses dépenses d'azote (c'est-à-dire d'albumine) de 20,63 — 3,16 = 17gr,47 (2). Calculons de combien il a pu, grâce à cette dépense supplémentaire d'albumine, restreindre concurremment ses emprunts de graisse à l'organisme.

Chaque gramme d'azote correspond dans l'albumine détruite à 3gr,28 de carbone (3). Les 3gr,16 d'azote éliminés par jour pendaut l'inanition correspondent donc à 3,16 × 3,28 = 10,36 de carbone. Sur les 71gr,06 de carbone excrétés en même temps, il y a donc 10gr,36 qui provenaient de l'albumine, et le reste, soit 71,06 — 10,36 = 60,70, sont dus à la désassimilation de matériaux non azotés, c'est-à-dire de graisse (voy. p. 438 et 439). Si l'on admet que les graisses contiennent, en moyenne, 76,9 p. 100 de carbone, c'est-à-dire qu'à 1 gramme de carbone corresponde 1gr,29 de graisse (4), on voit que ces 60gr,70 de carbone provenaient de la destruction de 60,70 × 1,29 = 78gr,27 de graisse. Ou calcule de la même manière qu'aux 20gr,63 d'azote excrétés quotidiennement pendant la période d'alimentation à la viande, correspondent 70,55 de carbone (5). Il reste donc

(1) Dans le but de délimiter les excréments.

(2) Malgré cette augmentation, toute l'albumine de la viande n'a pas été détruite ; une partie a été fixée par l'organisme, mais ce fait n'a aucune importance au point de vue du but spécial de l'expérience.

(3) On remarquera que ce chiffre est un peu différent du facteur 3,35, employé à la page 438, mais il nous a paru préférable de conserver pour ce calcul le facteur même de Rubner. Les différences sont d'ailleurs minimes et ne modifient en rien les conclusions de l'expérience.

(4) Le facteur admis ici par Rubner est un peu différent de celui qui a servi au calcul de la page 439 (1,307); on l'a conservé pour les mêmes raisons.

(5) Il convient de faire remarquer que Rubner admet ici que, pour la viande détruite dans l'organisme, il vient pour 1 gramme d'azote, 3gr,42 de carbone, chiffre qu'il déduit de la composition élémentaire, la viande donnée par Playfair et Bœkmann. Voit admet le facteur 3,68 et, plus récemment, Argutinski a montré par des analyses très précises, portant sur la viande de bœuf, que ce facteur varie pour la viande dégraissée, déduction faite du glycogène, entre 3,23 et 3,26 (Rubner, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XIX, p. 320, 1883. — Argutinski, *Pflüger's Arch.*, t. LV, p. 345.

96,94 — 70,55 = 26,39 de carbone, ce qui correspend à 26,39 × 1,29 = 34^{gr},04 de graisse détruite.

Le bilan nutritif devient donc en moyenne par jour :

	Azote	Graisse
Pendant l'inanition..................	3,16	78,27
Pendant l'alimentation...............	20,63	34,04
Différences	— 17,47	+ 44,23

La quantité d'albumine qui correspond à 17,47 d'azote, détruite en plus pendant chaque jour d'alimentation a donc diminué de 44^{gr},23 le poids de graisse prélevé par l'animal sur ses tissus. Or, Rubner (1) admet que chaque gramme d'azote urinaire correspond à la destruction de 5^{gr},321 d'albumine (2). Il vient donc que : 17,47 × 5,321 = 92^{gr},96 d'albumine ont permis l'économie de 44,23 de graisse ou que 100 grammes de graisse sont isodynames à 210 grammes d'albumine.

Dans une autre expérience sur le chien, Rubner a trouvé 213,9 et comme ces résultats sont très rapprochés du chiffre théorique 201, calculé d'après les données calorimétriques dont il disposait alors, Rubner admit finalement que l'albumine économise, pour chaque gramme d'azote qu'elle apporte, 2^{gr},64 de graisse. Ce facteur va nous servir dans un instant.

2° Dans une expérience portant sur le sucre de canne, un chien élimina, par jour :

	Azote	Carbone fourni par la graisse (3)
Pendant l'inanition..................	1^{gr},93	31^{gr},53
Pendant l'alimentation au sucre (77,1 de sucre de canne)..............	1 25	6 26
Différences....................	— 0^{gr},68	— 25^{gr},27

Les 77^{gr},1 de sucre de canne ont donc permis l'économie d'une quantité d'albumine correspondant à 0^{gr},68 d'azote, et celle de 25^{gr},27 × 1,29 = 32^{gr},60

(1) Rubner, *op. cit.*, p. 344.

(2) Le plus souvent on admet, comme nous l'avons fait à la page 438, que chaque gramme d'azote urinaire correspond à 6^{gr},25 d'albumine, bien qu'une partie de cet azote provienne de matières extractives de la viande et non de l'albumine détruite. Cette erreur est composée d'ordinaire, par ce fait, que dans l'établissement du bilan des entrées, on confond de la même manière, dans le dosage de l'azote total de la viande, l'albumine et les matières extractives azotées. Dans l'expérience de Rubner, où l'on ne s'occupe que de l'azote excrété, une correction s'imposait évidemment. De là le facteur plus faible, 5, 321.

(3) Cette quantité de carbone se calcule aisément. Pour les jours de jeûne, il suffit comme pour le cas précédent de retrancher du carbone total éliminé, la quantité de carbone qui correspond à l'azote excrété en même temps. Pour les jours d'alimentation au sucre, on retranche du carbone total, non seulement le carbone correspondant à l'azote, mais encore celui qui correspond au sucre absorbé. Cette absorption fut toujours totale, car les excréments ne continrent jamais de sucre, seulement il fallut porter en déduction le sucre éliminé par les urines (voy. Rubner, *op cit.*, p. 352).

de graisse. Transformons en graisse l'économie faite sur les matériaux azotés, en nous servant du facteur 2,64 posé plus haut. Il vient :

$$0,64 \times 2,64 = 1^{gr},79$$

de graisse. L'économie totale, exprimée en graisse, a donc été de

$$32,60 + 1,79 = 34^{gr},39$$

de graisse. Donc $77^{gr},1$ de sucre de canne ont permis l'économie de $34^{gr},39$ de graisse, ou 100 grammes de graisse sont isodynames à 223 grammes de sucre de canne.

D'un grand nombre d'expériences de ce genre, Rubner a tiré les résultats que voici : 100 grammes de graisse sont *isodynames* aux quantités suivantes des autres aliments (on a ajouté dans la deuxième colonne les quantités calculées d'après les données calorimétriques) :

	Observées	Calculées
Syntonine	225	213
Fécule	232	229
Chair musculaire	243	235
Sucre de canne	234	235
Glucose	256	255

Pratiquement nous pouvons résumer ces résultats par la règle suivante : *100 grammes d'albumine, 100 grammes d'hydrate de carbone et $44^{gr},1$ de graisse sont isodynames dans l'organisme, c'est-à-dire fournissent la même quantité de chaleur, à savoir 410 calories.*

On voit donc que, lorsqu'on établit la valeur calorifique totale d'une ration, en additionnant les valeurs calorifiques des divers composants de la ration, on fait une opération légitime ; on ajoute les unes aux autres des grandeurs qui, au regard de l'organisme, comme au regard du calorimètre ont la même signification.

3. *Résultats. — Causes et grandeur du besoin total de calories dans l'état de repos.*

Il est intéressant de déterminer, en premier lieu, les causes et la grandeur du besoin total de calories à l'état de repos, d'abord parce que le problème se présente de cette façon avec le moindre degré de complication possible, et ensuite parce qu'à cet état correspond un minimum qu'il importe de connaître en premier lieu, avant d'étudier les facteurs physiologiques sous l'influence desquels on voit grandir ce besoin.

Causes du besoin de calories à l'état de repos. — Notons, en premier lieu, quelques facteurs d'importance secondaire et que l'état de repos ne saurait éliminer complètement. Ce sont : 1° le travail du cœur et de la circulation qui,

d'après les calculs de Zuntz, absorberait de 3 à 10 p. 100 de la dépense totale en calories ; 2° le travail des mouvements respiratoires. C. von Noorden estime qu'à ces deux facteurs réunis correspondent environ 10 à 20 centièmes de l'énergie totale dépensée. Il y aurait à tenir compte, en outre, du travail constant des glandes qu'il est impossible d'évaluer, mais qui, sans doute, n'est pas considérable. Il faudrait enfin considérer le travail mécanique des parois intestinales dont l'importance sera appréciée plus loin et qu'on peut au surplus éliminer en ajoutant à l'état de repos, l'état de vacuité du tube digestif.

Restent donc environ 80 à 90 centièmes, c'est-à-dire la fraction de beaucoup la plus considérable de l'énergie fournie, qui se trouve être nécessairement utilisée sous la forme de chaleur. Cette conclusion est-elle réellement justifiée, et la *thermogenèse domine-t-elle à ce point tout l'ensemble des échanges nutritifs de l'organisme?*

Théoriquement la vérification de cette proposition est très simple. Comme les évaluations faites plus haut pour les dépenses relatives au cœur et à la respiration sont très largement établies, et que d'ailleurs une partie du travail dépensé par le cœur se retrouve, par le fait du frottement, sous la forme de chaleur, on peut conclure *a priori* que chez un animal au repos la quantité de chaleur cédée pendant un temps donné au calorimètre doit être à peu près égale à la quantité de chaleur que l'on peut calculer d'autre part d'après la valeur thermique de la ration consommée. C'est sous une forme un peu différente le problème que s'étaient posés Lavoisier et Laplace et après eux Dulong et Despretz dans leurs expériences bien connues sur l'origine de la chaleur animale. Seulement, comme le calcul *a priori* de la quantité de chaleur produite se faisait d'après les seuls produits de la combustion respiratoire, et que, d'autre part, la technique présentait plus d'une défectuosité, la quantité de chaleur calculée n'a représenté que les 68 à 90 centièmes de la chaleur réellement cédée au calorimètre pendant le même temps (1).

Depuis cette époque la question n'avait plus été reprise, sans doute parce que l'on estimait que la loi de la conservation de l'énergie n'avait nul besoin d'une vérification par la voie biologique où l'expérimentation est toujours si difficile. Il était pourtant intéressant de savoir jusqu'à quel point nos prévisions théoriques sont confirmées par l'expérience. C'est pourquoi nous tenions à citer un travail récent de Rubner (2), où, avec toutes les ressources de la technique moderne, la chaleur recueillie par le calorimètre, *pendant des journées entières*, a été comparée à la valeur calorifique des aliments dépensés, ou, pendant le jeûne, à celle des tissus détruits durant le même laps de temps.

Voici un résumé des résultats obtenus sur des chiens, observés à l'état de repos complet.

(1) Voy., au début du présent ouvrage, *Notions préliminaires*, p. 14.
(2) Rubner, *Zeitschrift f. Biol.*, t. XXX, p. 73, 1893.

ALIMENTATION	DURÉE de L'OBSERVATION	CHALEUR CALCULÉE d'après les dépenses DE L'ORGANISME	CHALEUR RECUEILLIE par LE CALORIMÈTRE
	jours	calories	calories
Inanition..................	5	1 296	1 305
—	2	1 091	1 057
Graisse....................	5	1 510	1 495
Viande et graisse..........	8	2 492	2 488
—	12	3 985	3 958
Viande.....................	6	2 250	2 277
—	7	4 781	4 769

La concordance est remarquable, et l'on touche ici à cette loi physiologique foudamentale, à savoir que *la demande totale de calories que chaque organisme adresse à sa ration est presque uniquement commandée par les besoins de sa calorification générale*. Comme le dit très bien C. von Noorden, ce n'est point parce qu'il dispose, du fait des combustions intra-organiques, d'un excès de chaleur que l'organisme en abaudoune constamment par sa périphérie. C'est, au contraire, d'après les pertes de chaleur qu'il subit par sa surface que l'organisme règle la grandeur de ses décompositious chimiques.

Lois des surfaces. — Cette relation de dépendance trouve une expression frappante dans *cette loi des surfaces*, si fortement imposée à l'attention des physiologistes par Ch. Richet (1). On savait depuis longtemps, et notamment par les recherches de Regnault et Reiset, que chez les petits animaux les combustions sont beaucoup plus intenses par unité de poids que chez les animaux de grande taille (2). Cela tient à ce fait que les premiers, ayant par rapport à leur poids uue surface plus grande, perdent, dans le même temps, des quantités de chaleur relativement plus considérables. Ils ne peuvent donc maintenir leur température qu'à la condition de porter leurs échanges nutritifs à un taux très élevé. Mais, si l'on rapporte le nombre de calories produites dans un temps donné, nou plus à l'uuité de poids, mais à l'uuité de surface du corps, on obtient des résultats remarquablement coustants, ainsi qu'il ressort des deux tableaux suivants. Le premier est emprunté à Rubuer (3).

SUJETS	CALORIES PRODUITES en 24 heures (fèces déduites)	CALORIES pour 1 KILOGRAMME en 24 heures	SURFACE en CENTIMÈTRES CARRÉS	CALORIES par MÈTRE CARRÉ
Enfants de 4kg,03....................	368	91,3	3.013	1.221
— 11 8....................	966	81,5	7.191	1.343
— 16 4....................	1 213	73,9	7.681	1.579
— 23 7....................	1 411	59,5	10.156	1.389
— 30 9....................	1 784	57,5	12.122	1.472
— 40 4....................	2 106	52,1	14.491	1.452
Homme de 67 (avec travail moyen).	2 843	42,4	20.305	1.399

(1) Ch. Richet, *Arch. de physiol.*, 30 sept., 1885, p. 267. — *La Chaleur animale*; Paris, 1889.

(2) Voy. au livre consacré à la *Respiration*, p. 343.

(3) Rubner, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXI, p. 396, 1885.

La valeur relative considérable de la dépense d'énergie des enfants, comparée à celle des adultes, trouve donc unee xplication très satisfaisante dans le développement relativement plus considérable de leur surface. La dépense par mètre carré apparaît à la vérité un peu plus faible chez les tout jeunes enfants (1.221 calories) que chez les adultes; cela tient, sans doute, à ce fait qu'à aucun âge le refroidissement périphérique n'est évité avec autant de soin. Au surplus Camerer (1) a mesuré chez un enfant de 16 mois, pesant $10^{kg},315$, une dépense totale de 790 calories, soit 1.409 calories par mètre carré de surface (déduction faite des fèces).

Pour les adultes, la même relation se retrouve, à travers des variations de poids et de taille considérables ; on peut appliquer ici la formule de Meeh qui permet de calculer la surface S du corps d'après le poids P, au moyen de la formule :

$$S = 12,3\sqrt[3]{P^2}.$$

On obtient ainsi, en utililisant un certain nombre d'expériences où l'état d'équilibre avait été réalisé exactement, les résultats que voici, cités d'après Lapicque et Richet (2):

AUTEURS	POIDS DU SUJET	CALORIES de la RATION (1)	CALORIES par MÈTRE CARRÉ
Ouvrier de Voit et Pettenkofer	70	3.054	1.470
Hirschfeld	73	3.318	1.560
Kumagava	48	2.478	1.550
Soldat japonais, R. Mori	59	2.579	1.380
Etudiant japonais, Tsuboi et Murato	46	2.355	1.430
Sujet n° 2 de Lapicque et Marette	73	3.027	1.420
Rubner	67	3.094	1.520

(1) Il s'agit ici de la ration ingérée, et non point de la ration réellement absorbée et utilisée. Il y aurait donc à faire la correction proposée par Rubner, soit une déduction de 8,11 0/0 (voyez p. 420).

On voit donc que, pour des sujets dont le poids variait de 46 à 73 kilogrammes, la dépense par mètre carré s'est maintenue entre 1.400 et 1.600 calories environ en 24 heures (3).

De toutes les *causes du besoin total de calories, la grandeur des surfaces de refroidissement est donc de beaucoup la plus importante*, et l'on voit finalement que tout cet ensemble, réactions chimique que nous résumons sous l'expression

(1) Camerer, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXIX, p. 227, 1893.

(2) Lapicque et Richet, Art. *Aliments* du *Dict. de physiol.* de Ch. Richet. — Pour plus de détails, voy. Richet, *La Chaleur animale*; Paris, 1889.

(3) On s'en est tenu dans ce qui précède à l'espèce humaine. Pour les diverses espèces animales, voyez les observations assez nombreuses réunies par Ch. Richet, *Arch. de physiol.*, n° du 30 sept. 1885, p. 281.

d' « échanges nutritifs » ou de « mutations de matières » a, pour plus des 9/10, comme but physiologique, uue production de chaleur aux dépens de l'énergie chimique des alimeuts.

Grandeur du besoin total de calories à l'état de repos. — L'état de repos complet étant toujours difficile à obtenir, la grandeur du besoin de calories correspoudant à un tel état ne saurait être déterminé avec exactitude sur un grand nombre de personnes. Pour les tout jeunes enfants qui n'exécutent que peu de mouvements musculaires, les chiffres cités plus haut peuvent être considérés comme représentant à peu près la dépeuse à l'état de repos. Pour les adultes, les données du tableau de la page 449 correspondent, en général, à un travail mécanique d'intensité moyenue. Ils ne peuvent douc pas servir ici. Le mieux est d'utiliser les observations que l'on possède sur les échanges nutritifs de l'adulte à l'état de jeûne et de repos. Le chiffre moyen déduit par von Hœsslin des expériences de Voit et Pettenkofer est de 2.394 calories nettes (1) en 24 heures, ce qui ferait, pour un poids moyen de 70 kilogrammes, 34,2 calories nettes par kilogrammes. Rubuer estime cette dépense à 2.303 calories uettes ou 32,9 calories nettes par kilogrammes, et, de l'expérience de Ranke citée à la page 439, on a déduit une dépeuse de 31,1 calories nettes par kilogramme.

Il est clair qu'en rapportant ainsi le besoin total de calories à l'unité de poids on doit nécessairemeut obtenir des résultats variables d'un individu à l'autre, puisque les réserves graisseuses, très différeutes d'un sujet à l'autre, représentent, au point de vue des échanges nutritifs, des masses iuertes, bieu qu'elles entrent, d'autre part, comme composante dans le poids. Les mêmes difficultés subsistent si l'on rapporte la dépense à l'unité de surface, car la formule de Mech n'a qu'une exactitude approchée. Il est clair que la surface d'un homme de 70 kilogrammes pourra être toute différente, selon qu'il est maigre et grand, ou, au contraire, gros et petit.

Dans la pratique il est plus simple de rapporter la dépeuse à l'unité de poids, en se rappelant que les chiffres moyens cités plus haut doivent être augmentés pour les sujets très maigres et diminués pour les sujets très gras. (2).

Finalement on peut évaluer, ainsi qu'il suit, le besoin total de calories à l'état de repos :

	Pour 1 kilog. et pour 24 heures
Calories brutes................................	de 32 à 38
Calories nettes................................	de 30 à 35

Ces chiffres se rapporteut aux adultes des deux sexes. On a vu, à propos de la *loi des surfaces*, que pour les *enfants* la dépense par unité de poids est beaucoup plus considérable (voy. page 448). Enfin, pour les *vieillards*, Rubner a montré qu'elle est sensiblement la même que chez l'adulte au repos. En utilisant les données réunies par Forster dans des asiles de vieilles gens des deux sexes, Rubner a calculé, par individu, et pour 24 heures, la dépense totale que voici :

(1) Voy. p. 420.
(2) Voy. notamment les expériences de Dapper, page 495.

	Calories brutes	Calories nettes
Asile de vieilles femmes..................	1871	1719
Asile de vieillards et de vieilles femmes......	2152	1978

La dépense paraît de prime abord plus faible que chez l'adulte ; mais il faut tenir compte ici du poids corporel des individus étudiés. D'après les tables de Quetelet, Rubner calcule que le poids moyen des vieilles femmes de 60 à 80 ans est de 51^{kg},83, celui des vieilles femmes et des vieillards pris ensemble, de 55^{kg},86, ce qui met respectivement à 36,1 et à 35,7 calories brutes la dépense par kilogramme et par 24 heures. On reste donc dans les limites indiquées plus haut pour l'adulte à l'état de repos.

4. Influence de quelques facteurs sur la grandeur du besoin total de calories. — Théorie de la consommation de luxe.

Les divers facteurs que nous allons passer en revue présentent ceci de commun, qu'ils agissent tous sur la grandeur du besoin de calories par un même mécanisme, qui est l'augmentation des contractions musculaires volontaires ou involontaires. Nous allons saisir ce mécanisme non seulement dans l'influence exercée par le travail mécanique, où la chose est évidente *a priori*, mais encore dans celle du refroidissement périphérique, de l'ingestion des aliments, etc.

Influence du refroidissement périphérique. — Lorsque le refroidissement par la périphérie augmente, il se fait d'abord par voie nerveuse un resserrement des vaisseaux de la peau qui diminue les pertes par rayonnement, conductibilité ou évaporation ; puis, lorsque cette compensatien devient insuffisante, un autre mécanisme intervient qui est celui des contractions musculaires involontaires ou volontaires. Ch. Richet surtout a très fortement insisté sur l'importance du frisson dans le phénomène de la résistance au froid. Sitôt que ce tremblement musculaire s'installe, mais pas avant, on voit la consommation d'oxygène s'élever considérablement, ainsi que l'ont montré notamment Voit, Ch. Richet, Lœwy, Laulanié (1).

L'augmentation des combustions peut être très considérable. Laulanié a vu la quantité d'oxygène consommée par kilogramme et par heure passer de 613 centimètres cubes (lapin normal) a 1.173 centimètres cubes (lapin tondu et nu), soit donc une augmentation de près de 100 p. 100 (2). Lorsqu'au contraire les conditions de refroidissement restent les mêmes, la quantité de chaleur abandonnée par l'organisme, donc aussi la quantité produite, présente une constance remarquable. En suivant, à l'aide d'un appareil spécial, la thermogenèse d'un chien pendant huit jours, Rubner a mesuré sucessivement les pertes de chaleur que voici : 309,0; 302,1 ; 291,6 ; 315, 0 ; 305,3 ; 302, 5 ; 315,5 calories.

(1) Voy. pour plus de détails au livre: *Respiration*, p. 352.
(2) Voy. aussi Ch. Richet, *Arch. de physiol.*, numéro du 30 sept. 1885, p. 452 (lapins rasés) et p. 454 (lapins mouillés).

Notons encore que Lapicque (1) donne comme valeur de la ration observée par lui sur des hommes vivant entre les tropiques :

	Poids	Calories brutes	Calories par mètre carré
Abyssin............	52 kilogrammes.	2.000	1.160
Malais..............	52 —	2.072	1.280

On saisit ici l'influence d'une température extérieure plus élevée qui s'accuse par une diminution de 300 calories par mètre carré sur la dépense moyenne mesurée dans les climats tempérés (voy. plus haut).

Influence de l'alimentation. — Théorie de la consommation de luxe. — On a rappelé plus haut cette opinion, encore implicitement admise par tant de médecins, que l'intensité des combustions organiques augmente avec la quantité d'oxygène offerte aux tissus, absolument comme la quantité de combustible brûlée par un foyer croît avec la masse d'air insufflé. On sait qu'il n'en est rien, et que la consommation d'oxygène est uniquement réglée par les besoins des cellules. Il en va de même en ce qui concerne la quantité de matériaux alimentaires consommés et détruits par l'organisme. *Elle dépend non de la grandeur de l'apport alimentaire, mais de la grandeur des besoins de l'organisme.*

On constate à la vérité, immédiatement après l'ingestion des aliments, une augmentation des décompositions chimiques. Cette augmentation est révélée par la hausse subite des quantités d'oxygène consommé, comme aussi par un bilan total de calories plus fort lorsqu'on passe de l'état de jeûne à l'état d'alimentation. Ainsi dans une expérience de Levy (2), un chien consommait, à l'état de repos et à jeun, 158 centimètres cubes d'oxygène par minute. On lui donne alors un repas très abondant composé de 500 grammes de riz, 200 grammes de viande et 25 grammes de graisse. Dans les heures qui suivirent, les quantités d'oxygène absorbées furent respectivement les suivantes : 188,0 ; 204,9 ; 207 ; 212,1 ; 215 ; 210,7 ; 207,8 ; 209,3 ; 211,3 ; 206 ; 188,5 ; 176^{cc},8. De même Voit (3) a constaté, chez l'homme, une dépense totale de calories de 2.470 et 2.320, en moyenne 2390 calories en 24 heures, à l'état de jeûne, tandis qu'avec l'ingestion d'aliments variés cette dépense oscillait entre 2.350 et 2.940 (moyenne : 2.556) calories, soit donc une augmentation de 7 p. 100 seulement.

Cette augmentation est d'ailleurs très variable selon les propriétés physiques et la composition de l'alimentation, et ici nous touchons à la question tant controversée de la *cause* et du *mécanisme* de cette augmentation. Pour la plupart des auteurs (Speck, Zuntz et Mering, etc...), cet accroissement des échanges gazeux respiratoires est uniquement dû au travail de la digestion (4). Seul Fick (5) maintient encore cette opinion que la hausse de la consommation

(1) Lapicque, *Arch. de physiol.*, 1894. — Voy. aussi, Eijkmann, *Virchow's Arch.*, t. CXXXII, p. 105, 1893.

(2) Cité d'après C. von Noorden, *Pathologie des Stoffwechsels*, p. 102.

(3) Ces résultats sont ceux d'anciennes expériences de Voit et Pettenkoffer, sur le bilan nutritif de l'homme (1867), que H. von Hœsslin (*Virchow's Arch.*, t. LXXXIX, p. 333, 1882) a utilisées pour le calcul de la dépense totale de calories.

(4) Voy. Magnus-Levy, *Pflüger's Arch.*, t. LV, p. 1, 1893.

(5) Fick, *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 362, 1890.

d'oxygène provient de ce que la digestion jette dans le torrent circulatoire des matériaux combustibles et principalement de l'albumine. Mais les faits expérimentaux sont peu favorables à cette manière de voir. Ainsi Speck (1) a fait voir que la hausse en question atteint son maximum à un moment où la résorption des produits de la digestion est à peine commencée. On sait, d'autre part, que la même augmentation se produit après ingestiou de matériaux non alimentaires, mais excitant fortement les contractions intestinales (purgatifs, os) (2). Elle est, au contraire, relativement faible après l'ingestion de graisses, de sucre ou d'amidon, et à un moment où ces corps sont abondamment absorbés par l'intestin (Magnus-Levy). Ce qui prouve bien que l'augmentation observée dans ce cas est simplement due au travail digestif, c'est qu'elle se produit aussi chez le diabétique pour qui le sucre est cependant une matière difficilement oxydable (Leo) (3). Enfin, Zuntz et von Meriug, Wolfers, Potthast (4) ont constaté que l'injection directe de substances oxydables dans le sang ne provoque aucune augmentation des combustions.

L'ingestion des aliments n'influe donc sur les combustions, c'est-à-dire sur la dépense totale d'énergie, que dans la mesure du travail imposé au tube digestif (5). Au surplus, cette augmentation qui paraît considérable lorsqu'on la mesure d'après la hausse subite de la consommation d'oxygène, telle que la produit l'ingestion des aliments, est assez faible en réalité. Rapportée à l'ensemble des mutations de matières des 24 heures, elle s'est élevée dans les expériences de Voit (voy. plus haut) à 7 p. 100 seulement, et Zuntz l'évalue, en partant d'autres considérations, à 10 p. 100 en moyenne.

Ainsi l'action que l'alimentation exerce sur la quantité totale de matériaux détruits, c'est-à-dire de calories dépensées, est indirecte. Aucune action directe n'a pu être saisie jusqu'à présent. Cela revient à dire que la théorie de la « consommation de luxe » est en contradiction avec les faits (6). Lorsque l'apport

(1) Speck, *Arch. f. exp. Path.*, t. II, p. 412, 1874.

(2) Zuntz et von Mering, *Pflüger's Arch.*, t. XXXII, p. 173, 1883. — Lœwy, *Ibid.*, t. XLIII, p. 515, 1888.

(3) Leo, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, p. 227, 1890.

(4) Zuntz et von Mering, *op. cit.* — Wolfers, *Pflüger's Arch.*, t. XXXII, p. 222, 1883. — Potthast, *Ibid.*, t. XXXII, p. 280, 1883.

(5) Rubner et Magnus-Levy ont constaté que ce sont les albumines qui provoquent la hausse la plus considérable des combustions respiratoires. Viennent ensuite les hydrates de carbone, puis les graisses. En ce qui concerne l'albumine, Magnus-Levy fait observer que le travail digestif ne suffit pas pour expliquer l'augmentation des combustions provoquée par cet aliment. Cette augmentation qui pour l'ingestion isolée d'un fort repas d'albumine n'est, en somme, pas beaucoup plus forte que pour les sucres ou les graisses, devient considérable, lorsque l'alimentation riche en albumine est continuée pendant longtemps. Ici, ni le travail du tube digestif, ni l'augmentation de la richesse de l'organisme en protoplasmes ne peuvent, d'après Magnus-Levy, expliquer le phénomène, et comme il n'y a aucune raison pour admettre une « consommation de luxe » (voy. plus loin), l'auteur allemand en est conduit à attribuer aux albumines une action d'excitation spécifique sur les fonctions animales.

(6) Voy. sur ce point les objections de Ch. Richet qui admet qu'il y a une consommation de luxe (art. *Aliments* du *Dict. de physiol.*, p. 374). Nous devons ajouter que les raisons données par M. Ch. Richet ne nous ont pas paru convaincantes.

Il peut être bon de rappeler ici l'origine de cette expression de « consommation de luxe ». On sait que la théorie de Liebig considérait les albuminoïdes comme la source

alimentaire dépasse les besoins, l'organisme n'augmente pas pour cela la quantité de matériaux détruits; *il ne fait pas de consommation de luxe.* Il vit avec le même total de calories qu'à l'état d'entretien ou qu'à l'état de jeûne; le léger surplus de calories dépensées, lorsqu'il y a alimentation, était dû uniquement au travail mécanique imposé au tube digestif. Tout ce qu'il y a de superflu dans l'alimentation est économisé sous la forme de réserves, et l'on verra plus loin que de telles réserves sont presque uniquement constituées par des graisses (1).

Influence du travail musculaire. — Cette influence se fait sentir avec une très grande rapidité pour des travaux mécaniques extrêmement minimes. L'ascension rapide et considérable des décompositions intra-organiques sous l'influence du travail se lit surtout aisément dans les variations de la consommation d'oxygène. Déjà Lavoisier avait observé ce fait, confirmé aujourd'hui par des centaines d'expériences et au sujet duquel il est inutile d'aligner ici des chiffres reproduits par les traités de physiologie. Il suffira de rappeler que la dépendance que nous constatons entre les mouvements musculaires et la consommation d'oxygène constitue un mécanisme d'une sensibilité extrême, si bien que des mouvements en apparence insignifiants suffisent à provoquer une augmentation

du travail musculaire (voy. dans le présent ouvrage, *Les Aliments*, p. 56). Un individu maintenu dans les mêmes conditions de travail musculaire devait donc, d'après cette théorie, excréter constamment la même quantité d'azote, et, lorsque la digestion introduit dans l'organisme plus d'albumine qu'il n'en faut pour réparer l'usure produite par le travail, cet excès ne doit pas être détruit, mais fixé par l'économie. Or, on s'aperçut bientôt que l'excrétion de l'azote varie non point avec le travail musculaire, mais avec la quantité d'albumine apportée par l'alimentation, et, devant ces faits, il fallut bien modifier la théorie de Liebig. Mais comme on ne pouvait renoncer à cette idée qui semblait fondamentale, à savoir que le muscle, en travaillant, détruit sa propre substance, on admit que l'alimentation ne doit fournir à l'organisme que le minimum d'albumine nécessaire à la réparation du muscle, que tout l'excès est du « luxe », que cet excès est incapable de s'organiser et devient dès lors, pour ainsi dire, la proie des phénomènes de combustion. Comme on le voit, cette théorie de la consommation de luxe (*Luxus consumption*) n'a été imaginée que pour maintenir et sauver la théorie de Liebig, sur l'origine chimique du travail musculaire (Pour plus de détails, voy. Lambling, *Des origines de la chaleur et de la force chez les êtres vivants*, thèse d'agrégation; Paris, 1886, p. 130).

(1) A propos de l'étude *la Respiration* et de l'influence de l'alimentation sur les combustions respiratoires (voy. livre II, *Respiration*, p. 348), on a signalé la diminution notable des quantités d'oxygène absorbé et d'acide carbonique éliminé pendant l'inanition. Quelques explications sont nécessaires pour montrer que les chiffres cités à ce propos et empruntés à une expérience de Schmidt ne sont pas en contradiction avec la conclusion que l'on vient de lire. Le chat observé par Schmidt pendant 18 jours présentait au premier jour une absorption de 48gr,20 d'oxygène avec élimination de 50gr,96 d'acide carbonique, et au dernier jour de jeûne une absorption de 22gr,12 d'oxygène avec élimination de 22gr,26 d'acide carbonique. Mais il faut remarquer que ce 18e jour correspondait à la période agonique, c'est-à-dire au stade de déchéance organique rapide et non pas à cette « période d'état » de l'inanition, où l'animal adapté à l'état de jeûne fait face aux besoins de l'organisme par des emprunts réguliers à ses tissus. Pendant toute une période d'état, les combustions respiratoires sont aussi intenses que pendant l'état d'alimentation (le sujet étant pris bien entendu 12 à 15 heures après un repas), à condition qu'on rapporte les résultats à l'unité de poids de l'individu. Les expériences faites par Cetti démontrent très clairement ce fait, sur lequel on reviendra plus loin, à propos de l'étude des échanges nutritifs pendant le jeûne (p. 483).

très nette de la quantité d'oxygène absorbé, c'est-à-dire du nombre de calories dépensées (1).

En ce qui concerne l'augmentation de la dépense totale de calories sous l'influence du travail musculaire, on conçoit *a priori* qu'elle varie dans des limites très étendues, selon la grandeur du travail à produire, la température du milieu, et, toutes choses égales d'ailleurs, selon le degré d'habilité et d'adaptation du travailleur (voy. plus loin).

Pour ce qui regarde d'abord la dépense totale de calories dans les conditions d'activité physique de la vie ordinaire, et en dehors de tout travail mécanique spécial, nous pouvons utiliser la moyenne fournie par le tableau de la page 449, la plupart des expériences résumées dans ce tableau se rapportant aux conditions que l'on vient d'énoncer. La dépense moyenne est de 46,2 calories brutes ou de 41,6 calories nettes par kilogramme (10 p. 100 en moins). Le médecin de trente-sept ans, cité à la page 437 (expérience de Jürgensen) avait une dépense totale de 39,1 calories brutes par kilogramme et par 24 heures.

Pour l'ouvrier moyen la dépense s'élève sensiblement. Moleschott, Pettenkofer et Voit, Forster, Payen, Ranke, Steinheil, A. Gautier ont déterminé la composition de la ration habituelle aux travailleurs de diverses catégories et de pays différents. On ne citera pas ici le détail de toutes ces observations que le lecteur trouvera réunies dans l'ouvrage de Kœnig (2). La moyenne de ces déterminations est celle-ci :

Albumines, 141 gr. ; graisses, 75 gr. ; hydrocarbonés, 553 gr. ;

ce qui donne pour la dépense totale des 24 heures, en mettant le poids moyen à 70 kilogrammes :

	Dépense totale	Pour 1 kilog.
Calories brutes	3543	50
Calories nettes (10 p. 100 en moins)	3189	45

Comme conclusion à ses longues recherches sur la nutrition, Voit réclame pour l'ouvrier avec travail moyen 118 d'albumines, 56 grammes de graisses et 500 grammes d'hydrocarbonés, ce qui fait, en tout, 3.074 calories brutes et

(1) Voici ce que dit à cet égard C. von Noorden, à l'excellent ouvrage duquel nous avons fait, pour cet exposé, de nombreux emprunts : « De légers mouvements, de simples changements de position des membres, des contractions musculaires involontaires, provoquées par des attitudes incommodes, le simple fait d'ouvrir ou de fermer plusieurs fois les mains, et même des frissonnements à peine sensibles, tels que les provoque le refroidissement, suffisent pour provoquer l'ascension de la consommation d'oxygène. L'exquise sensibilité de ce mécanisme n'était pas connue avant Speck, qui a attiré l'attention sur les mauvais tours que des mouvements non prévus ou passés inaperçus peuvent jouer à l'expérimentateur dans des recherches sur la consommation de l'oxygène. C'est par centaines qu'il faut compter les anciennes expériences sur les échanges gazeux, devenus inutilisables à cause de la méconnaissance de ces faits » (*Pathologie des Stoffwechsels*, p. 105).

(2) Kœnig, *Chem. d. menschl. Nahrungs-und Genussmittel*, 3e éd.; Berlin, 1889, p. 152. — Voy. aussi les tableaux donnés par A. Gautier, *Chimie biologique*, p. 796.

2.767 calories nettes, ou, pour un poids moyen de 70 kilogrammes, 43,9 calories brutes et 39,5 calories nettes par kilogramme, et pour l'ouvrier avec travail intense, 145 grammes d'albumine, 100 grammes de graisse et 447 grammes d'hydrocarbonés, ce qui met la dépense totale à 3.357 calories brutes (47,9 calories par kilogramme) ou 3.021 calories nettes (43,1 calories par kilogramme).

Notons encore que, pour le Parisien adulte, Lapicque et Richet ont calculé une consommation moyenne de 124 grammes d'albumine, 80gr,5 de graisse et 494 grammes d'hydrocarbonés, ce qui fait une dépense de 3.278 calories brutes, ou 53 calories brutes par kilogramme, si l'on admet avec Tenon que le poids moyen du Parisien adulte est de 62 kilogrammes. Enfin, la dépense totale, calculée d'après la ration que les règlements assignent aux hommes dans les différents pays, se maintient aussi dans les limites indiquées plus haut. Elle est en temps de paix pour le soldat français d'environ 3.000 calories brutes, soit donc de 44 à 45 calories brutes par kilogramme de poids vif (1).

En résumé, on peut avec Rubner (2) évaluer de la manière suivante l'influence d'un travail mécanique minime, moyen ou forcé sur la dépense totale de calories, chez des adultes du poids moyen de 70 kilogrammes, et en 24 heures.

ÉTAT DE L'ORGANISME	DÉPENSE TOTALE DE CALORIES pour 24 heures (calories nettes)	CALORIES DÉPENSÉES PAR KILOGRAMME de poids vif (calories nettes)	HAUSSE SUBIE PAR LA DÉPENSE à l'état de repos (en centièmes)
Repos...................	2.303	32,9	—
Travail mécanique minime	2.443	34,9	6
Travail mécanique moyen	2.868	41,0	24
— forcé..	3.362	48,0	45

Mais ce n'est pas là l'extrême limite à laquelle peut être portée la dépense d'énergie chez l'homme adulte. S'appuyant sur d'anciennes observations de Steinheil, de Ranke, d'Ohlmüller, qui portaient sur des ouvriers fournissant à certaines époques de l'année des travaux mécaniques considérables (ouvriers de ferme, briquetiers, mineurs, Rubner (*loc. cit.*) a trouvé que la dépense totale peut être portée jusqu'à 5.119 calories nettes en 24 heures, et même jusqu'à 5.360 calories, si l'on utilise les observations de Liebig sur des bûcherons des Alpes travaillant, il est vrai, en plein air et par des froids vifs, ce qui ferait, pour un poids de 75 kilogrammes, plus de 70 calories nettes en 24 heures (3). Mais c'est là une limite extrême qui doit être très rarement atteinte. C. von Noor-

(1) Voy. sur ce point l'ouvrage très étendu de C. A. Meinert, *Armee-u. Volksernährung*; Berlin, 1880, t. I, p. 286.

(2) Rubner, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXI, p. 382. — Nous reproduisons ici le tableau de Rubner, un peu transformé par C. von Noorden.

(3) Pour la critique de ces données, voy. le mémoire original de Rubner, p. 384.

den (1), à qui l'on doit un grand nombre de travaux sur la nutrition de l'homme sain ou malade, évalue ainsi qu'il suit le besoin total de calories, par kilogramme et pour 24 heures, chez l'homme adulte, à réserves graisseuses moyennes :

A l'état de repos complet environ....	32-38 calories brutes.
Pour un travail moyen —	35-45 —
Pour un travail considérable........	50-70 —

Il est à peine nécessaire de rappeler ici que ce surplus de calories, mis ainsi à la disposition de l'organisme, ne se retrouve pas intégralement sous la forme du travail mécanique accompli. Pour produire un travail équivalent à 25 calories (2), l'organisme mobilise *au moins* 100 calories, dont les 3/4 quittent donc l'organisme sous la forme de chaleur rayonnée au dehors. Le rendement de la machine animale n'est donc que de 1/4 à 1/5, mais il est encore meilleur que celui des meilleures machines industrielles dans lesquelles 1/8 seulement de l'énergie mise en jeu est transformée en travail.

Beaucoup de facteurs influent, d'ailleurs, sur ce rendement. L'expérience a montré notamment que l'individu exercé et non fatigué travaille plus économiquement qu'un autre, moins habile ou déjà fatigué, c'est-à-dire que, pour produire un travail d'une grandeur donnée, il mobilise un plus petit nombre de calories, si bien que la quantité de chaleur qui s'écoule inutilisée vers le dehors est beaucoup plus faible (3). Le rendement pourrait dans ces conditions s'élever jusqu'à 35 p. 100 (4).

Autres influences. — L'influence souvent admise du *travail intellectuel* sur les échanges nutritifs n'a pu être, jusqu'à présent appuyée sur aucune observation précise. Du moins, la consommation d'oxygène, pour la mesure de laquelle nous disposons de méthodes si sensibles, n'est pas modifiée par le travail psychique. Toutes les indications contraires paraissent dues à des erreurs d'observations provenant de contractions passées inaperçues (voy. la note de la page 455).

La même remarque s'applique, en sens inverse, à l'influence du *sommeil*, qui agit uniquement par le repos musculaire. Lorsqu'à l'état de veille on s'applique à exclure toute contraction musculaire, on obtient des réslutats identiques à ceux qui correspondent chez le même individu à l'état de sommeil (5).

(1) C. von Noorden, *Beiträge zur Lehre vom Stoffewchsel;* Berlin, 1893, 1er fascicule, p. 127.

(2) Soit donc un travail de $25 \times 425,5 = 10,637^{kg},5$ (l'équivalent mécanique d'une calorie étant représenté par $425^{kg},5$).

(3) Voy. Katzenstein, *Pflüger's Arch*, t. XLIX, p. 365, 1891. — Gruber, *Zeitschr. f. Biol.*, XXVII, p. 466, 1892.

(4) L'étude du rendement du travail musculaire a été faite dans une autre partie de cet ouvrage, *Tissus et organes*, par M. Garnier, p. 531.

(5) La bibliographie touchant l'influence du travail intellectuel et du sommeil se trouve réunie dans l'ouvrage déjà cité de C. von Noorden, *Path. des Stoffwechsels*, p. 107.

§ II. — Le besoin de substances chimiques déterminées

Il ne suffit pas que la ration alimentaire apporte une certaine somme d'énergie. Il faut encore qu'elle fournisse en quantité couvenable des substances chimiques déterminées, minérales et organiques.

On ne dira rien ici du peu que l'on sait sur les besoins de l'organisme en fait de substances minérales, puisqu'un chapitre spécial sera consacré plus loin à l'étude des échanges nutritifs portant sur les matériaux salins. En ce qui concerne les aliments organiques, nos connaissances sont presque aussi rudimentaires. Un seul d'entre eux, l'aliment albuminoïde, a été étudié au point de vue de la grandeur du besoin de l'organisme et sans qu'on soit arrivé encore à des résultats définitifs.

Des trois aliments organiques pratiquement étudiés aujourd'hui, l'aliment azoté est d'ailleurs le seul pour lequel cette question se pose réellement. On sait, en effet, que l'entretien de la vie est possible avec l'albumine seule ; du moins, l'expérience a clairement répondu en ce qui concerne le carnivore, puisque Pflüger (1) a pu nourrir un chien (très maigre au début de l'expérience) pendant sept mois avec de la viande débarrassée de graisse tout en faisant accomplir à l'animal un travail considérable. Cette expérience démontre nettement que l'albumine peut suffire à tous les besoins physiologiques, à la production de chaleur, à la production de graisse, puisque l'animal a engraissé, à la production d'hydrates de carbone, puisque l'animal a fourni un travail musculaire considérable, lequel consomme principalemeut des hydrocarbonés. Au surplus, on citera plus loin d'autres faits qui montrent que l'organisme peut, d'une part, faire du sucre et des graisses avec de l'albumine et, d'autre part, transformer le sucre en graisse et sans doute aussi réciproquement. Il résulte de là qu'il n'y a pas lieu de se demander quelle est, chez le chien, la quantité d'hydrocarbonés ou de graisse nécessaire à l'eutretien de la vie, puisque l'albumine peut les suppléer complètement.

La questiou ne se présente pas, à la vérité, aussi simplement chez l'homme omnivore. Ici le besoiu total de calories ne peut pas être couvert par l'albumine seule. Il faudrait, en effet, pour fournir les 2.500 calories nécessaires à un adulte d'un poids moyen, 2.500 : 4,1 = 609 grammes d'albumine, soit donc près de 3 kilogrammes de chair musculaire. Or, la digestion de masses aussi considérables de viande serait sans doute difficile et ne pourrait, à coup sûr, être obtenue pendant longtemps. Pratiquemeut on constate que, dans les rations librement choisies, la quantité d'albumine ue dépasse presque jamais 200 grammes, bien que notre organisme soit capable d'en digérer et d'en détruire une quantité beaucoup plus considérable. Ces 200 grammes d'albumine représentent 820 calories, soit donc, pour un besoin total de 2.500 calories, environ 33 p. 100. Comme on va voir, d'autre part, que la quantité d'albumine peut être abaissée à 100 grammes et même au-dessous, soit à 10 p. 100 envirou de la valeur ther-

(1) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. L, p. 98, 1891.

mique totale de la ration, il suit de là que les aliments ternaires, graisses et sucres, doivent fournir environ 67 à 90 p. 100 de la quantité totale d'énergie. Or, comme notre tube digestif maîtrise facilement des quantités considérables de graisses et d'hydrates de carbone, ces 67 à 90 centièmes pourront être indifféremment fournies sous la forme de graisse ou de sucre. Ainsi avec un repas composé de lard, de beurre, de viande et de pain, et renfermant 350 grammes de graisse, Rubner (1) a mesuré une absorption de 304 grammes de ce dernier aliment, ce qui représente un rapport de 2.876 calories. Le même physiologiste a constaté une absorption de 585 grammes d'hydrocarbonés sur 659 grammes ingérés (sous la forme de pain noir), soit un rapport de 2.398 calories.

Ces chiffres montrent que, si les graisses et les hydrocarbonés doivent nécessairement figurer dans notre alimentation, parce que l'albumine seule serait impuissante à couvrir le besoin total de calories, ces deux aliments peuvent se remplacer réciproquement dans les plus larges limites. Il devient inutile dès lors de se demander quelle est la grandeur du besoin minimum de l'organisme en ce qui concerne ces deux catégories de composés.

Seule la question du besoin d'albumine s'impose à l'étude.

Le besoin d'albumine.

La ration minima d'albumine. — Montrons immédiatement comment la question se présente à l'expérience. Prenons un organisme vivant avec la quantité maxima d'albumine que l'on rencontre dans les rations librement choisies, soit environ 200 grammes, plus le poids de graisse et de sucre nécessaire pour que le besoin total de calories soit couvert.

Si, dans ces conditions, on augmente la quantité d'aliments ternaires, graisses et sucres, on constate que tout l'azote ingéré sous la forme d'albumine ne se retrouve plus dans les urines; en d'autres termes, la présence de ce surplus d'aliments ternaires a permis à l'organisme d'économiser une partie de sa ration d'albumine. Celle-ci peut dès lors être diminuée, et la question se pose de savoir jusqu'à quelle limite la ration d'albumine peut de la sorte être abaissée, le besoin total de calories continuant à être satisfait, sans que l'organisme perde plus d'azote qu'il n'en reçoit.

Que cette valeur limite existe, c'est là un fait qui est hors de doute. Si l'on supprime, en effet, les aliments azotés, l'excrétion d'azote continue, quelle que soit la masse d'aliments ternaires dont on inonde l'organisme, et bien que le besoin total de calories soit largement couvert. La perte d'azote ainsi subie par l'organisme ne cesse que lorsqu'on introduit dans la ration une certaine quantité minima d'albumine. C'est ce minimum indispensable qu'il s'agit de déterminer (2).

Il faut remarquer, tout d'abord, que l'excrétion azotée à l'état de jeûne ne peut pas servir de mesure de ce minimum, car il est visible que l'albumine ainsi empruntée aux tissus est destinée surtout à parfaire la dépense totale de calo-

(1) Voy. au début de cet ouvrage, *les Aliments*, p. 118.
(2) Pour les indications bibliographiques relatives à cette question, voy. Lapicque, *Arch. de physiol.* (5), t. VI, p. 596, 1894. — Lapicque et Richet, art. *Aliments* du *Dict. de physiol.*, de Ch. Richet.

ries. Rubner a montré en effet, que, si l'on donne une certaine quantité de sucre à un chien en état d'inanition, l'animal restreint immédiatement ses dépenses en azote. Chez l'homme, l'excrétion azotée, au deuxième jour de jeûne, atteint en moyenne, d'après Praussnitz 13gr,8 d'azote, ce qui correspond à $13{,}8 \times 6{,}25 = 86$ grammes d'albumine. Or, on va voir que l'équilibre azoté peut être obtenu avec une quantité beaucoup plus faible. La question ne peut donc être résolue qu'en observant ce qui se passe chez l'homme alimenté normalement.

Ici encore, ainsi qu'on l'a vu pour la détermination du besoin total de calories, on peut ou bien observer des collectivités humaines choisissant librement leurs rations, ou procéder à des expériences de nutrition avec des rations artificiellement combinées de manière à réaliser l'équilibre azoté.

En ce qui concerne d'abord le régime des habitants de l'Europe centrale et occidentale, on constate que les matières albuminoïdes interviennent pour une part considérable dans la somme totale de calories fournies. Ainsi l'ouvrier vigoureux pesant 70 kilogrammes, qui a servi aux classiques expériences de Voit et Pettenkofer, consommait pour un travail mécanique modéré une ration valant 3,050 calories et comprenant 137 grammes d'albumine. Ces 137 grammes valant 552 calories, l'albumine apportait donc environ 18 p. 100 de la somme totale d'énergie fournie. Voit et Pettenkofer admettaient que ce chiffre pouvait être réduit, et ils ont posé comme valeur moyenne du besoin d'albumine pour un sujet de 70 kilogrammes fournissant un travail mécanique modéré la quantité de 118 grammes, soit donc 1gr,7 d'albumine par kilogramme de poids vif.

On remarquera que ce chiffre représente la quantité d'albumine ingérée, et non point celle qui arrive réellement à l'absorption, la correction à faire intervenir de ce chef, et qui est environ un dixième à retrancher, fournit un chiffre net de 1gr,5 d'albumine par kilogramme.

Des observations très nombreuses ont montré que c'est là, en effet, à peu près la règle du régime européen, pour des personnes fournissant un travail mécanique modéré. C'est ce que vérifient notamment les nombreux dosages d'azote total faits par Pflüger, Bohland et Bleibtreu et par Hamilton C. Bowie, dans l'urine d'adultes bien portants et choisissant librement leur nourriture. La moyenne de 99 examens a indiqué par jour une dépense totale de 96gr,46 d'albumine, ou 1gr,464 par kilogramme et par jour. Pour des individus jeunes bien nourris et ne fournissant qu'un travail mécanique modéré, la dépense fut de 92gr,7 d'albumine en 24 heures. Enfin, chez des individus fournissant un travail mécanique considérable (25 personnes), elle s'éleva à 107gr,6 ou à 1gr,61 par kilogramme et par jour (1). D'autre part, chez 8 jeunes hommes, au moment de leur entrée au service militaire, C. Hamilton Bowie (2) a trouvé une moyenne de 1gr,528 d'albumine par kilogramme et par jour. On retombe donc à peu près sur la moyenne de 1gr,5 par kilogramme et par jour déduite de la règle de Voit (3).

(1) Pflüger et Bohland, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 165. — Bleibtreu et Bohland, *Ibid.*, t. XXXVIII, p. 1.

(2) Cité d'après Kœnig, *op. cit.*, p. 153.

(3) Il semble pourtant que pour nos populations françaises ce chiffre est pris un peu trop

Ce chiffre de 118 grammes, proposé par Voit, a donc été adopté par la majorité des physiologistes, surtout en Allemagne, comme représentant la règle normale du régime de l'homme, et cette règle avait si bien pris la forme d'un dogme que l'on calculait avec inquiétude et surprise le nombre énorme de kilogrammes de pommes de terre ou de riz qu'un Irlandais ou un Japonais devaient consommer en 24 heures pour trouver les 118 grammes d'albumine considérés comme indispensables.

Lapicque rappelle à ce propos que les médecins japonais, élevés à l'école de la physiologie allemande, ont craint que leurs soldats ne périssent d'inanition si on les nourrissait comme avaient vécu tous les Japonais jusque-là, et l'on a cherché des régimes nouveaux qui, en fait, ne valaient pas le pur et simple régime japonais, comme le démontrent les recherches de Mori et de ses collaborateurs, et celles de Tsuboï et Murato (2).

Lorsqu'on examine, en effet, le régime alimentaire de certaines populations de l'Asie et de l'Afrique, on constate que la ration adoptée est loin de contenir les 118 grammes réclamés par l'école allemande. Si l'on trouve cette quantité d'albumine dans la ration des Européens, cela tient sans doute à ce fait que l'aliment naturel végétal, qui fait la base de la nourriture européenne, le grain de nos céréales, est déjà par lui-même relativement riche en azote, même si l'on écarte tout appoint d'aliment animal. Or, comme le fait remarquer très justement Lapicque, les peuples se nourrissent de ce qu'ils ont, et là où l'aliment principal est plus pauvre en azote que nos céréales, on trouve des populations dont la ration est loin de contenir 118 grammes et même 100 grammes d'albumine, et qui cependant vivent, travaillent et se reproduisent avec un régime qui, vraisemblablement est le même depuis des siècles.

Tel est le cas des populations d'une partie de l'Afrique et de celles de vastes régions de l'extrême Orient qui se nourrissent respectivement de *durrha* (*Sorghum vulgare*) et de riz, aliments bien moins riches en azote que nos céréales.

Ainsi, d'après les analyses faites sur les lieux par Lapicque, la ration quotidienne des Abyssins représente 2.000 à 2.200 calories, et contient 50 grammes d'albumine, et celle des Malais fournit à peu près le même nombre de calories avec 60 grammes d'albumine. Par kilogrammes de poids vifs il vient, pour les Abyssins, $0^{gr},96$, et, pour les Malais, $1^{gr},15$ d'albumine ingérée.

Ces résultats sont confirmés par de nombreuses expériences de nutrition faites dans ces dernières années, dans lesquelles l'équilibre azoté a été obtenu et maintenu pendant un certain nombre de jours avec des rations beaucoup moins riches en albumine. Ces résultats d'*expérience* sont réunis dans le tableau ci-dessous que nous empruntons à Lapicque, et où se trouvent consignés également les résultats d'*observation* rapportés plus haut.

haut. Du moins, les dosages assez nombreux d'azote total que j'ai eu l'occasion de faire dans l'urine des 24 heures chez des individus choisissant librement leur nourriture et menant une existence d'une activité moyenne ne m'ont donné que très exceptionnellement une désassimilation de $1^{gr},5$ d'albumine par kilogramme et par jour. Le plus souvent les résultats oscillaient entre 1 gramme et $1^{gr},3$.

(1) Tsuboï et Murato, *Maly's Jahresb.*, t. XXI, p. 38. — Mori, Oï et Ihisima, *Ibid.*, t. XXII, p. 465.

	POIDS en kilogrammes	ALBUMINE CONSOMMÉE en grammes	NOMBRE TOTAL de calories dépensées	ALBUMINE PAR KILOG. de poids vif en grammes
L'ouvrier de Voit et Pettenkofer........	70	118	3.054	1,69
Hirschfeld..............................	73	39	3.318	0,60
Kumagava................................	48	54,7	2.478	1,14
Peschel.................................	77	33	3.650	0,42
Breisacher..............................	55	67,8	2.867	1,23
Soldat japonais, d'après R. Mori, etc....	59	60 (1)	2.579	1,01
Etudiant japonais, d'après Tsuboi et Murato	46	52	2.355	1,19
Sujet n° 2 de Lapicque et Marette.......	73	57	3.027	0,78
Abyssin, d'après Lapicque...............	52	50	2.000	0,96
Malais, d'après Lapicque................	52	60	2.072	1,15

(1) Chiffre suffisant déduit du chiffre surabondant observé.

On voit que la quantité d'albumine consommée par kilogramme de poids vif a pu être abaissée jusqu'à 0gr,78, 0gr,60 et même 0gr,42. Il est vrai que la durée des expériences qui ont fourni ces chiffres ne dépasse pas, en général, quelques jours. Celle de Breisacher est la seule qui ait été poussée jusqu'à 33 jours, et précisément elle a fourni un chiffre d'albumine assez élevé. Il n'est pas démontré que des rations ne contenant, par exemple, que de 0gr,42 à 0gr,75 d'albumine par kilogramme, pourraient être continuées pendant longtemps sans dommage pour l'individu et sans déchéance pour la race (voy. plus loin). Les régimes librement choisis donnent sous ce rapport des indications plus sûres que les rations d'expérience. Or, on remarquera que le chiffre fourni par les étudiants japonais, observés par Tsuboï et Murato, par les Abyssins et les Malais, étudiés par Lapicque est très voisin de 1 gramme d'albumine par kilogramme de poids vif, résultat que l'on peut, avec Lapicque, adopter jusqu'à nouvel ordre comme représentant la quantité d'albumine qui doit être ingérée avec la ration quotidienne.

C'est là un minimum pratique, celui qu'il convient de poursuivre et de réclamer dans la vie courante, mais ce n'est pas le minimum physiologique que nous cherchions. Tout ce qu'on peut affirmer, c'est qu'il est certainement inférieur à 1 gramme, puisque nous n'avons compté que la quantité d'albumine ingérée, non point celle qui arrive réellement à l'absorption. Et la quantité ingérée elle-même n'est à son tour connue que par l'analyse de la ration, sur le caractère d'approximation de laquelle on a déjà insisté plus haut (voy. p. 420).

Concluons donc que la valeur exacte du besoin minimum d'albumine n'est point encore déterminée.

La ration d'albumine la plus avantageuse. — Causes du besoin d'albumine. — Il y a lieu de se demander, en outre, quelle est la ration d'albumine la plus avantageuse pour l'individu et pour la race? A se maintenir d'une manière habituelle trop près de la limite inférieure de la ration d'albumine, ne place-t-on point l'individu, et à la longue toute la race, dans des conditions de lente déchéance organique?

Précisons bien la question. Voilà un organisme adulte, arrivé à la période d'état, et qui, avec une ration valant 2.500 calories, couvre son besoin total d'énergie. Dans cette ration la quantité d'albumine pourra varier, je suppose, entre 70 grammes, quantité minima nécessaire pour couvrir exactement les pertes d'azote, et 200 grammes, poids maximum d'albumine, que le tube digestif de l'individu considéré est capable de maîtriser, le complément à 2.500 calories étant fourni chaque fois par des quantités convenables de graisses et de sucres. Où se trouve, entre ces deux extrêmes, *la ration d'albumine la plus favorable* à un bon entretien de l'organisme ? Telle est la question que l'on doit se poser.

Tout d'abord, l'expérimentation physiologique n'a pas répondu très clairement à la question. Les recherches de Rosenheim et Munk ont démontré, à la vérité, que certains régimes pauvres en albumine exercent chez le chien une influence pernicieuse sur la santé, mais l'interprétation de ces résultats est très difficile. Si l'on donne à un chien une nourriture suffisamment riche en hydrate de carbone et en graisses, et contenant seulement de 1 gramme à 1gr,5 d'albumine par kilogramme du poids du corps, on obtient l'équilibre azoté et l'état général se maintient d'abord, sauf dans quelques cas, d'une façon satisfaisante. Mais, au bout de huit à dix semaines, il survient des troubles digestifs ; la graisse est de moins en moins bien digérée, les fèces sont décolorées comme après une fistule biliaire ; il y a parfois de l'ictère, et finalement l'animal meurt. A l'autopsie, on observe des lésions du tube intestinal et du foie (1). Peut-on expliquer cette déchéance organique par ce fait que la ration ne contenait que la quantité d'albumine strictement suffisante à l'équilibre azoté, ou n'est-il pas plus logique d'admettre avec Lapicque et Richet qu'en supprimant à l'animal la plus grande partie de la viande de son régime, on lui a supprimé en même temps des nucléines, des matières extractives azotées, peut-être certains sels minéraux ? On voit qu'on est ici ramené à cette question si obscure des aliments spéciaux, soulevée par les expériences de Bunge et de ses élèves, et qui a été étudiée au début de cet ouvrage (2) ; mais ces résultats, surtout si on voulait les transporter du chien *carnivore* à l'homme *omnivore*, n'apportent aucune lumière à la question que nous nous sommes posée.

Quant aux expériences faites sur l'homme, avec des régimes ne contenant que le strict nécessaire d'albumine (voy. plus haut), la plus longue qui est celle de Breisacher, n'a duré que 30 jours, et rien ne prouve que ce régime pourrait être prolongé indéfiniment sans dommage pour la santé. Le contraire, d'ailleurs, n'est pas mieux démontré.

Restent donc les renseignements fournis par l'observation de collectivités humaines choisissant librement leur nourriture. Ici, nous avons vu que si les populations de l'Europe occidentale consomment en général 1gr,7 d'albumine brute, et même davantage, par kilogramme et en 24 heures, on trouve ailleurs, dans l'Orient notamment, des populations qui vivent avec 1 gramme d'albumine

(1) Rosenheim, *Du Bois-Reymond's Archiv.*, 1891, p. 338, et *Virchow's Archiv.*, t. CXXXII, p. 91, 1893. — Rosenheim, *Du Bois-Reymond's Arch.*, 1891, p. 341 (Mémoires cités d'après Lapicque et Richet, *Dict. de physiol.*, t. I, p. 358).

(2) *Les Aliments*, p. 143 et 157.

par kilogramme et même moins, sans que leur vigueur et leur résistance paraissent moindres que celle des occidentaux (1).

Le problème physiologique demeure donc entier, tout ce que l'on peut dire, c'est que, chez nos populations européennes, la quantité d'albumine que l'on trouve dans les rations librement choisies par des collectivités vigoureuses est en général supérieure à la ration d'albumine minima nécessaire pour obtenir dans les expériences physiologiques, l'équilibre azoté, et que là où la ration azotée est plus faible, plus voisine du minimum en question, on est le plus souvent en présence de populations ou de catégories sociales misérables et médiocrement résistantes. Mais n'est-ce point dépasser les faits que d'accorder dans l'explication de phénomènes aussi complexes une importance trop considérable à la ration d'albumine.

Il y a pourtant quelques faits qui plaident en faveur d'une action spécifique des rations d'albumine largement établies. C'est d'abord cette observation très curieuse de Pflüger qui a constatée que, lorsqu'on pousse aux limites extrêmes la ration azotée du chien, il en résulte une augmentation considérable de la dépense totale de calories. On peut citer en second lieu les remarques faites par Rubner et Magnus-Levy touchant l'influence qu'exercent les albumines sur les combustions respiratoires (voy. p. 453, note 5), et qui ont conduit Magnus-Levy à attribuer aux aliments azotés une action d'excitation spécifique sur les fonctions animales.

Cette conclusion serait en harmonie avec l'opinion généralement acceptée dans le grand public et même par les physiologistes et les médecins, touchant les effets spéciaux de l'alimentation carnée, à savoir l'élan, l'énergie physique et morale que cette alimentation procure habituellement. Si cette action d'excitation est réelle, convient-il de l'attribuer à certains produits de dédoublement des albumines, et faut-il, avec Liebig (2) l'attribuer aux matières extractives azotées? On ne peut faire sur ce point que des hypothèses.

Quant à la *cause du besoin d'albumine*, elle reste absolument mystérieuse. Les pertes d'azote que subit l'organisme par les déchets épidermiques, les sécrétions et la desquammation du tube digestif, etc., sont tout à fait minimes et sont couvertes par une infime fraction de notre ration azotée. Quelles sont alors les fonctions de l'organisme qui nécessitent la destruction quotidienne de ces 60 à 100 grammes d'albumine? C'est ce que nous ignorons encore entièrement. On ne

(1) On a souvent opposé, il est vrai, l'énergie, l'ascendant moral de la poignée d'Anglais qui maintiennent aux Indes la domination britannique, à l'apathie, à la médiocre résistance des 180 millions d'Indous, et l'on a cherché l'explication de la supériorité des premiers dans l'élan, dans l'énergie physique et morale que semble assurer en général une alimentation à régime carné prédominant. Mais c'est là, pour des phénomènes sociaux et politiques infiniment complexes, une explication bien simpliste. Sans doute, c'est avec une alimentation fortement animale que l'on obtient, en général, de nos populations occidentales le maximum de résistance et d'efforts physiques, mais il serait facile de citer telles collectivités de l'extrême Orient ou de l'Afrique, qui, malgré une alimentation plutôt végétale, manifestent une énergie et une vigueur physique et morale considérables.

(2) Voy. *Les Aliments*, p. 165.

saisit pas davantage la cause de cette tendance constante de l'organisme vers l'état d'équilibre azoté (voy. p. 497) et qui donne à la désassimilation azotée une marge si considérable.

§ III. — Contribution de chacun des aliments simples dans l'apport total d'énergie

On vient de voir que, lorsqu'il y a apport d'un certain minimum d'aliment azoté, et soit à peu près 1 gramme d'albumine par kilogramme de poids vif, il suffit de fournir le surplus d'aliments ternaires nécessaires pour que le besoin total de calories soit couvert, ce surplus pouvant être apporté d'ailleurs par les proportions les plus variables de graisses ou d'hydrocarbonés. C'est là le tableau schématique de nos besoins alimentaires, tel que nous le réalisons dans nos expériences de laboratoire. Mais, dans la vie ordinaire, comment les choses se passent-elles, et comment les hommes, uniquement guidés par leur instinct, réalisent-ils leur entretien alimentaire? Puisqu'ils vivent, durent et se reproduisent, c'est que dans les conditions, si différentes à tant d'égards où ils se trouvent placés, et à travers les difficultés si variables qu'ils doivent vaincre pour conquérir leur subsistance, ils ont réalisé l'état d'eutretien qui, au moins dans une certaine mesure, convenait à chaque cas. Quel est cet état, ou, en termes plus précis, à l'aide de quelles proportions relatives d'albumine, d'hydrates de carbone et de graisse, les hommes couvrent-ils, selon les circonstances, leurs besoins alimentaires?

C'est ici qu'apparaît nettement combien la notion des aliments isodynames de Rubner a éclairé d'une vive lumière tout le problème de la physiologie de la nutrition. Avant l'acquisition de cette notion, il eût été presque impossible d'aborder le problème que l'on vient de poser. Prenons en effet deux individus qui vivent l'un avec 120 grammes d'albumine et 269^{gr},7 de graisse, et l'autre avec la même quantité d'albumine, plus 611^{gr},7 d'hydrocarbonés.

A ne comparer que les poids des aliments, on verrait que l'albumine ingérée représente dans le premier cas 30 p. 100 et dans le second cas 16 p. 100 du poids de la ration. Comment pourrait-on croire qu'en dépit de ces apparences l'albumine joue de part et d'autre le même rôle et a la même importance? Introduisons au contraire la considération des valeurs calorifiques et il vient :

I.			II.		
Albumine.	120 × 4,1 =	492 cal.	Albumine.	120 × 4,1 =	492 cal.
Graisse...	269,7 × 9,4 =	2.508 —	Hydrocarbonés. .	611,7 × 4,1 =	2.508 —
Total.....		3.000 cal.	Total......		3.000 cal.

L'albumine a donc, en réalité, apporté de part et d'autre, la même proportion, soit 16,4 p. 100 de la quantité d'énergie dépensée, le surplus, soit 83,6 p. 100, étant fourni par des quantités isodynames de graisse ou de sucre.

Rubner a calculé de la sorte l'apport d'énergie de chaque catégorie d'aliments dans la ration des 24 heures, aux divers âges de la vie, et cette comparaison se trouve être pleine d'enseignements intéressants.

Adultes. — Le tableau suivant résume les résultats obtenus sur 5 catégories d'individus appartenant à des classes sociales de moins en moins élevées (1). Ajoutons que c'est pour cet âge de la vie que l'on possède les données les plus nombreuses et les plus sûres. — Les valeurs thermiques sont en calories brutes, et rapportées, comme les poids d'aliments consommés, à la période des 24 heures.

SUJETS OBSERVÉS et OBSERVATEURS	ALBUMINE	GRAISSE	HYDRATES DE CARBONE	APPORT TOTAL DE CALORIES	SUR 100 CALORIES FOURNIES L'ORGANISME EN A TROUVÉ dans l'albumine	dans la graisse	dans les hydrates de carbone
I.	gr.	gr.	gr.				
Jeune médecin (Forster).	134	102	292	2.695	20,4	35,2	44,4
— —	127	89	262	2.892	18,4	29,2	52,4
Intendant (Forster)	116	68	345	2.552	18,9	25,1	56,0
II.							
Homme de peine (Forster).	133	95	422	3.158	17,2	28,0	54,8
Menuisier	131	68	494	3.194	16,8	19,8	63,4
Ouvrier moyen (Playfair).	119	51	530	3.133	15,5	15,1	69,4
Ouvrier moyen (Moleschott)	130	40	550	3.159	16,9	11,7	71,4
Ouvrier moyen (Wolff)	120	35	540	3.031	16,2	10,7	73,1
Soldat, service ordinaire (Hildesheim)	117	35	447	2.638	18,3	12.3	69,4
Ouvrier moyen (Voit)	118	56	500	3.055	16,0	17,0	67,0
III.							
Ouvriers fournissant un travail considérable (Playfair)	156	71	567	3.625	17,6	18,3	64,1
Ouvriers (mêmes conditions et même auteur).	184	71	567	3.739	20,1	17,6	62,2
IV.							
Mineurs (Steinheil)	133	113	634	4.196	13,0	25,0	62,0
Briquetiers (Ranke)	167	117	675	4.528	15,2	23,8	61,0
Ouvriers de ferme (Ranke)	143	108	788	4.811	12,2	20,7	67,1
Ouvriers de ferme (Ohlmüller)	182	93	968	5.571	13,4	15,4	71,2
V.							
Bûcherons (Liebig)	112	309	691	6.135	7,5	46,3	46,2
— —	135	208	876	6.038	9,2	31,2	59,6

(1) Rubner, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXI, p. 399, 1885. — Pour la critique de quelques-uns des résultats réunis dans ce tableau, nous devons renvoyer le lecteur au mémoire original.

En négligeant les oscillations inévitables dans des observations de cette nature, Rubner résume finalement ses observations dans le tableau suivant. La première indication est relative à l'état d'inanition, dont il était intéressant de rappeler ici les caractéristiques.

INDIVIDUS OBSERVÉS	SUR 100 CALORIES FOURNIES L'ORGANISME EN A TROUVÉ		
	dans l'albumine	dans la graisse	dans les hydrates de carbone
Inanition	12,1	87,9	—
I. Jeunes médecins, intendant	19,2	29,8	51,0
II. Homme de peine, menuisier, ouvrier moyen, etc.	16,7	16,3	66,9
III. Ouvriers fournissant un travail considérable	18,8	17,9	63,3
IV. Mineurs, briquetiers, ouvriers de ferme	13,4	21,2	65,3
V. Bûcherons	8,3	38,7	52,8

En ce qui concerne d'abord les *matières albuminoïdes*, on voit que la proportion relative des calories fournies par ces aliments va en diminuant au fur et à mesure que l'on descend dans le tableau. Cela tient d'abord à ce fait que, dans les classes aisées, on s'adresse, de préférence, à l'alimentation animale, c'est-à-dire que l'on consomme des poids absolus d'albumine plus grands que dans les classes moins fortunées. Comme, d'autre part, les individus riches, à raison du moindre travail mécanique qu'ils fournissent, se contentent d'une somme totale de calories moindre que celle qui est nécessaire à un ouvrier, la proportion relative des calories empruntées à l'albumine se trouve encore augmentée de ce fait, pour la classe bourgeoise, comme elle se trouve diminuée par la même raison pour la classe ouvrière.

La consommation des *graisses* donne lieu à des observations analogues. En la mesurant toujours d'après le nombre relatif de calories fournies, on voit qu'elle est plus forte dans les classes aisées (catégorie I) que chez les individus moins favorisés (catégorie II), ce qui correspond à des différences bien connues dans les habitudes culinaires de ces deux catégories. Puis, la consommation relative des graisses se relève pour atteindre et dépasser finalement celles des classes aisées (catégorie V : bûcherons). Ce fait s'explique sans effort. L'ouvrier emprunte le surplus d'énergie que réclame la dépense en travail mécanique aux aliments hydrocarbonés (amidon du pain, fécule de la pomme de terre, etc.), dont il ingère des quantités croissantes à mesure qu'augmente le travail à fournir. Mais il arrive un moment où le volume de la ration devient considérable et ne pourrait plus être augmenté davantage, sans qu'il s'ensuive une surcharge exagérée du tube digestif, devenu impuissant à maîtriser une masse aussi considérable. L'aliment gras intervient alors comme un complément extrêmement précieux, puisqu'à l'avantage qu'assure aux corps gras leur valeur calorifique considérable (voy. p. 420) s'ajoute encore ce fait qu'ils sont ingérés à peu près à l'état de pureté (beurre, huiles, graisses animales). Ils représentent donc, à masse égale, *un apport d'énergie bien plus considérable que celui des autres aliments.* Ainsi l'organisme trouve (voy. le tableau de la page 422) :

Dans 100 grammes de viande maigre............	95 calories.
Dans 100 grammes de pain blanc..............	291 —
Dans 100 grammes de beurre...................	814 —

Enfin, les *hydrates de carbone* fournissent la majeure partie (de 51 à 67 p. 100 environ) de l'énergie dépensée par l'organisme. Abondamment représentés dans les aliments végétaux, qui sont les moins coûteux, ils sont la source principale à laquelle l'ouvrier emprunte la somme d'énergie dont il a besoin. Mais on vient de voir que, lorsqu'il y a travail forcé, les hydrocarbonés ne suffisent plus et qu'un surplus de calories doit être fourni par les graisses. C'est pourquoi nous voyons la valeur relative de l'apport en hydrates de carbone tomber de 52,8 p. 100, pour la dernière catégorie (bûcherons).

Vieillards. — Nous possédons ici les données réunies par Forster sur des vieilles gens des deux sexes vivant dans des asiles, et que nous avons déjà utilisées plus haut (voy. p. 451). Les indications thermiques sont en calories brutes.

SUJETS	ALBUMINE (grammes)	GRAISSE (grammes)	HYDRATES DE CARBONE (grammes)	APPORT TOTAL DE CALORIES	SUR 100 CALORIES FOURNIES L'ORGANISME EN A TROUVÉ		
					dans l'albumine	dans la graisse	dans les hydrates de carbone
Vieilles femmes d'un asile........	79	49	266	1.871	17,4	24,3	58,3
Vieillards et vieilles femmes d'un asile.	91,5	45,2	331	2.152	17,4	19,4	63,1

On voit que ces résultats, qui se rapportent à des individus âgés, ayant cessé de travailler, ne diffèrent pas sensiblement de ceux qu'ont donnés les catégories I et II des adultes.

Enfants. — Dans l'alimentation du *nourrisson* et de *l'enfant*, on relève, au contraire, des particularités caractéristiques.

Pour le nourrisson, il suffit de se reporter à la composition du lait qu'il consomme. Rubner en déduit les apports relatifs que voici :

	Calories
Albumine....................................	18.7 p. 100
Graisse......................................	52.9 —
Sucre de lait...............................	28.4 —

Ce qui frappe immédiatement, c'est le *rôle prépondérant des graisses* dans l'apport total des calories. On saisit là un phénomène analogue à celui que nous

constations plus haut pour les ouvriers à travail forcé (catégorie V), à savoir que l'organisme emprunte le surplus considérable de calories dont il a besoin à l'aliment dont le pouvoir thermique est le plus considérable, à la graisse. Mais ici, ce n'est pas un travail mécanique forcé qui exige ce surplus de calories, ce sont les besoins de la calorification générale, l'enfant devant produire par unité de poids deux à trois fois plus de chaleur que l'adulte (voy. p. 448).

L'aliment gras nous apparaît donc ici comme remplissant surtout le rôle thermogène que lui assignait jadis, d'une manière trop étroite, la théorie de Liebig.

Notons encore dans le même ordre d'idées l'énorme richesse en corps gras du lait de baleine, dans lequel Purdy (1) a trouvé *jusqu'à 40 p. 100 de graisse* (le lait de vache en contient 3,6 p. 100 environ), fait que Fick rapproche, sans doute avec raison, des pertes de chaleur considérables que doit subir dans les eaux glacées des mers polaires le nouveau-né de la baleine.

Le passage de l'alimentation lactée, puis de l'alimentation mixte de la seconde enfance à celle de l'adulte, est caractérisé par l'importance croissante, l'apport thermique des hydrocarbonés, et la diminution du nombre relatif de calories apportées par les graisses. C'est ce que démontrent les deux tableaux qui suivent. Les indications thermiques sont en calories brutes et rapportées, comme les poids d'aliments consommés, à la période des 24 heures (2).

POIDS CORPOREL DES enfants observés	ALBUMINE	GRAISSE	HYDRATES DE carbone	APPORT TOTAL DE calories	SUR 100 CALORIES FOURNIES, L'ORGANISME EN A TROUVÉ		
					dans L'ALBUMINE	dans les GRAISSES	dans les Hydratesdecarbone
kilogr.	gr.	gr.	gr.				
4,03	18,0	24,3	30,6	422	18,7	52,9	28,4
11,8	44,7	35,6	131	1.051	17,4	31,5	51,1
16,4	57,4	44.0	165	1.320	17,7	30,9	51,4
23,7	62.0	43,0	215	1.535	16,5	26,0	57,4
30,9	76,0	71,0	236	1.941	16,1	34,0	49,9
40,4	86,0	89,0	271	2.292	15,4	36,1	48,4

On voit douc que, dans la seconde enfance, l'apport (relatif) de calories par les albumines reste sensiblement le même ; celui des graisses diminue un peu, tout en restant sensiblement supérieur au chiffre observé chez l'adulte, celui des hydrates de carbone augmente au contraire, mais tout en restant inférieur au

(1) Cité d'après Fick, *Maly's Jahresb.*, t. XXII, p. 33, 1892.

(2) On a respecté, dans ces tableaux, comme dans tous les autres précédemment empruntés à Rubner, les coefficients employés par cet auteur. Ainsi, dans ce tableau, la valeur thermique de l'albumine (cas de l'enfant de 4^{kg},03) est posée égale à 4,4 calories, parce qu'il s'agit de la caséine, au lieu du chiffre moyen 4,1 que nous avons adopté partout ailleurs. Pour la graisse (beurre), Rubner a pris le facteur 9,2, pour le sucre de lait, 3,9 au lieu de 9,3 et 4,1, moyennes générales posées plus haut. Le lecteur qui voudra refaire le calcul de ces tableaux devra, en cas de divergence, se reporter au mémoire original où se trouvent justifiés pour chaque cas les coefficients employés. Au surplus les différences sont minimes et n'influent en rien sur les conclusions qui suivent.

(3) D'après les tables de Quételet, les âges respectifs de ces enfants seraient à peu près : 1 mois, 2 ans et demi, 5 ans, 10 ans, 12 ans et demi et 14 ans et demi.

chiffre fourni par les adultes. Bref, le rôle des graisses dans l'apport total d'énergie reste considérable dans l'alimentation de la seconde enfauce. Ce n'est que plus tard que l'apport thermique relatif des graisses descend au niveau de celui des albumines, tandis que celui des hydrocarbonés preud une importance tout à fait prépondérante.

Règles pour l'alimentation au moment du sevrage. — De ces constatations découlent immédiatement les caractères principaux que doit présenter l'alimentation de transition à l'époque de sevrage. Le tableau qui précède montre en effet que l'enfant d'un an, par exemple, qui quitte le sein doit recevoir une alimentation où l'apport calorifique des graisses doit être intermédiaire entre 53 et 31 p. 100, celui des hydrocarbonés s'acheminant de 28 à 51 p. 100, tandis que celui des albumines reste voisin de 18 p. 100.

La première chose à laquelle il faut veiller, c'est que l'apport relatif des albumines ne tombe au-dessous de ce qu'il était pendant l'alimentation lactée. Ce danger n'est pas fictif, étant donné ce fait que la plupart des poudres alimentaires employées pour les jeunes enfants, et qui représentent d'ailleurs des adjuvants très précieux, sont très pauvres en albumine, et sont loin, quoiqu'on en dise, de représenter quantitativement un aliment complet. Ces poudres renferment, en général, à peu près de 11 p. 100 de matières albuminoïdes, 4 p. 100 de graisses, 79 p. 100 d'hydrates de carbone (1). Il vient donc, pour les apports calorifiques absolus (par 100 grammes de poudre) et relatifs :

Matières albuminoïdes.....	$11 \times 4{,}1 =$	45,1 ou	11 p. 100
Graisses..................	$4 \times 9{,}3 =$	37,2 —	9 —
Hydrates de carbone.......	$79 \times 4{,}1 =$	323,9 —	80 —
		406,9	100

On voit que la poudre alimentaire à elle seule est évidemment trop pauvre eu albumine et eu graisse, et trop riche en hydrates de carbone et que d'autres aliments doivent intervenir pour modifier ces proportions. Les plus avantageux sont le lait (de vache) et le jaune d'œuf, dont l'adjouction permet d'obtenir facilement les apports relatifs et absolus désirés. Ainsi, soit à établir le régime d'un enfant d'un an, au momeut où il quitte le sein. Son besoin total, qui peut être évalué d'après le tableau de la page 448 à 750-800 calories (2) en 24 heures, pourra être couvert par la ration que voici :

Lait de vache (3).......	750 grammes, donnant	514 calories
Poudre alimentaire....	60 — —	244 —
	Total.	758 calories

(1) La farine de Nestlé contient: albumine, 9,91 ; graisses, 4,46 ; hydrates de carbone, 77,41 p. 100. Le reste est représenté par l'eau et les cendres (Kœnig).

(2) Il s'agit, à la vérité, dans le tableau de la page 448, de calories nettes, tandis que les calculs qui suivent ont été faits, pour plus de simplicité, en calories brutes. Les rations établies par ces calculs sont donc un peu trop faibles, mais le sens de la démonstration poursuivie ici ne se trouve pas modifié.

(3) On a admis ici la composition moyenne du lait de vache telle que la donnent les tables de Kœnig : matières albuminoïdes, 3,55 ; graisse, 3,69 ; hydrates de carbone, 4,88 p. 100, ce qui donne un total de 68,88 calories pour 100 centimètres cubes de lait.

La répartition des calories sera la suivante :

Albumines	136,2 calories	ou	18 p. 100
Graisses	277,8	—	37 —
Hydrocarbonés	344,3	—	45 —

Le même résultat peut être obtenu en remplaçant une fraction du lait et de la poudre par deux jaunes d'œufs, aliment excellent pour les jeunes enfants. On prendra dans ce cas :

Lait	500 grammes,	donnant	344 calories
Poudre	75 —	—	304 —
Deux jaunes d'œufs (1).	35 —	—	129 —
		Total.	777 calories

L'apport calorifique des trois catégories d'aliments sera :

Albumine	131,2 calories	ou	17 p. 100
Graisses	303,6	—	39 —
Hydrocarbonés	342,9	—	44 —

On atteint donc, dans les deux cas, très sensiblement le but cherché, à savoir que le taux relatif des calories fournies par les albumines reste le même, que celui des graisses a sensiblement diminué, enfin que celui des hydrates de carbone s'est relevé, ces deux derniers chiffres étant intermédiaires à ceux que l'on observe pour le nourrisson d'une part, pour l'enfant de 2 ans d'autre part.

On calculerait de la même manière la composition de la ration pour des enfants plus âgés et pour des adultes, en s'aidant des tableaux qui précèdent et dont Rubner a résumé les indications dans le tableau général que voici :

INDIVIDUS OBSERVÉS	SUR 100 CALORIES FOURNIES, L'ORGANISME EN A TROUVÉ		
	DANS L'ALBUMINE	DANS LES GRAISSES	dans les HYDRATES DE CARBONE
Nourrissons	18,7	52,9	28,4
Enfants	16,6	31,7	51,5
Adultes (1)	16,7	16,3	66,9
Vieillards	17,4	21,8	60,7

(1) Ouvrier moyen.

(1) On a admis ici que le jaune d'un œuf d'un poids moyen de 60 grammes pèse à l'état humide 17gr,5 et contient 3 grammes d'albumine avec 5gr,6 de graisse.

§ IV. — Quelques déductions pratiques

L'ensemble des faits exposés dans le présent chapitre comporte un certain nombre de déductions pratiques. Quelques-uues ont déjà été indiquées, chemin faisant, ou découleut immédiatement, et sans plus d'explications, de l'exposé qui précède. Il en est quelques autres sur lesquelles il est indiqué de revenir en termiuant.

Distinction entre l'équilibre azoté et l'équilibre thermique. — Un organisme est en équilibre azoté, lorsque les pertes d'azote sont exactement couvertes par les entrées. Il est en équilibre thermique, lorsque la somme totale de calories apportées par sa ration alimeutaire suffit à couvrir la dépense d'énergie (chaleur, travail mécanique) qui correspond au poids de l'individu et aux travaux mécaniques qu'il exécute. On conçoit que l'équilibre thermique puisse être réalisé, sans que l'équilibre azoté le soit. L'exemple (schématique) que voici, emprunté à C. vou Noorden, rend compte de cette différence.

Soit un individu vivant sur le pied d'une dépense de 2.980 calories qu'il trouve exactement dans 100 grammes d'albumines(avec 16 grammes d'azote), 100 grammes de graisse et 400 grammes d'hydrates de carbone, et qui élimine par jour 16 grammes d'azote. Il est donc en équilibre azoté et thermique. Supposons que, le lendemain, sa dépense totale soit encore de 2.980 calories, toutes les conditions extérieures étant restées les mêmes, mais que cette somme d'énergie soit fournie par 50 grammees d'albumine (avec 8 grammes d'azote), 100 grammes de graisse et 450 grammes d'hydrates de carbone. Cette fois l'excrétion d'azote sera intermédiaire entre 16 et 8 grammes, et se fixera, ce premier jour, à 12 grammes, je suppose (1). L'organisme aura donc détruit $12 \times 6{,}25 = 75$ grammes d'albumine, c'est-à-dire 25 grammes de plus qu'il n'en a reçu. L'équilibre azoté est donc rompu, mais l'équilibre calorifique persiste, car, à ces 25 grammes d'albumine, ou $25 \times 4{,}1 = 102{,}5$ calories, ainsi prélevés sur les tissus, correspondra une économie thermiquement équivalente faite sur la ration. Au lieu de détruire les 100 grammes de graisse, l'économie en détruira $102{,}5 : 9{,}3 = 11$ grammes en moins et le bilan total des recettes et des dépenses d'énergie sera finalement le suivant :

RECETTES			DÉPENSES		
Albumine......	$50 \times 4{,}1 =$	205 cal.	Albumine......	$75 \times 4{,}1 =$	307 cal.
Graisses.......	$100 \times 9{,}3 =$	930 —	Graisses.......	$89 \times 9{,}3 =$	828 —
Hydrocarbonés.	$450 \times 4{,}1 =$	1.845 —	Hydrocarbonés.	$450 \times 4{,}1 =$	1.845 —
Total..........		2.980 cal.	Total..........		2.980 cal.

(1) Pour l'explication de ce phénomène, voyez à la page 497, l'exposé des lois physiologiques de l'équilibre azoté.

Le bilan des recettes et dépenses d'azote est, au contraire :

Recettes	8 grammes.
Dépenses	12 —
Déficit	4 grammes.

Au contraire, voici un sujet de 68 kilogrammes qui, dans une expérience de Krummacher (1), reçoit une ration valant 1.765 calories (26 calories par kilogramme) et contenant 100 grammes d'albumine. Le besoin total étant d'au moins 35 calories par kilogramme, soit donc de 2.380 calories, l'individu se trouvait évidemment en déficit, quant à l'apport thermique total. Néanmoins, il put maintenir son équilibre azoté, l'organisme, ménager de ses réserves d'albumine, ayant couvert le déficit (615 calories) par un appel à ses réserves de graines (voy. p. 492).

Rôle secondaire de l'albumine dans l'apport total de calories. — Une autre remarque, qui découle immédiatement de ce qui précède, est relative au rôle secondaire que joue, en somme, l'albumine dans le bilan total des recettes et dépenses *en énergie* de l'organisme. Certes l'aliment azoté conserve, à côté des deux autres, cette position particulière qu'on lui reconnaît depuis les recherches de Magendie et la théorie de Liebig (2). Le besoin impérieux d'un certain minimum d'albumine, que nous avons constaté plus haut, démontre suffisamment le rôle essentiel joué par cet aliment. Mais ne peut-on pas dire que, sous l'influence des idées de Liebig, la nutrition azotée a pris, dans les péoccupations des médecins une place exagérée? Lorsqu'il s'agit de refaire l'organisme affaibli d'un convalescent ou d'un anémique, il semble que l'on ait cause gagnée, lorsqu'on a réussi à assurer au malade un apport aussi large que possible d'aliments azotés. Certes, une absorption abondante de matériaux albuminoïdes est ici un facteur important, ainsi qu'on le montrera plus loin, à propos de la régénération des tissus après l'inanition, mais *à condition que l'on tienne compte en même temps de la grandeur du besoin total de calories.*

Les albumines ne peuvent jamais couvrir qu'une assez faible fraction de ce besoin. C'est ce qu'il ne faut pas perdre de vue. On a beau gaver un convalescent de viande râpée et lui assurer de la sorte une ration azotée très largement établie ; l'organisme n'en restera pas moins en déficit, si le complément de calories nécessaire n'est pas fourni par une quantité suffisante de graisse et de sucre. Ainsi, soit un convalescent pesant 50 kilogrammes ; il lui faut, à raison de 36,5 calories brutes par kilogramme (3), environ 1.825 calories en tout. Or, si l'on réussit à lui faire accepter par jour 130 grammes d'albumine (ce qui ferait à peu près 650 grammes de viande), on a certes atteint l'extrême limite de ce qu'il est possible d'obtenir. Mais 130 grammes d'albumine ne représentent que $130 \times 4{,}1 = 533$ calories brutes. Resteraient donc toujours à fournir, au moins, 1.300 calories environ, qui seraient couvertes par $1.300 : 9{,}3 = 130$ grammes

(1) Krummacher, *Dissert.*, Bonn. 1890. — Cité d'après C. von Noorden, *Path. d. Stoffwechsels*, p. 125.
(2) Voy. au début de cet ouvrage, *Les Aliments*, p. 55.
(3) Et ce n'est là qu'une ration d'*entretien*.

de graisse, ou par 1.300 : 4,1 = 317 grammes d'hydrocarbonés. Au surplus, on verra plus tard que, au moins chez certains convalescents, la puissance de régénération des cellules est si grande que l'organisme réussit à fixer de l'azote avec des rations qui, dans les circonstances ordinaires, mettraient l'organisme en déficit en ce qui concerne l'albumine, à la condition, bien entendu, que le besoin total de calories soit largement couvert.

Les mêmes réflexions s'appliquent d'ailleurs à l'alimentation dans l'état de santé. Mieux vaut, dit C. von Noorden, une alimentation renfermant un peu moins d'azote(1), mais couvrant largement le besoin total de calories, que des rations azotées surabondantes, accompagnées de quantités d'aliments ternaires (sucres et graisses), insuffisantes pour parfaire la somme totale de calories nécessaires (2).

Ce fait est d'autant plus important que les graisses et les sucres ont un coefficient de digestibilité très élevé (voy. *Les Aliments*, p. 118), et que, sous la forme de crème et de beurre pour les graisses, de sucre et d'amidon pour les hydrates de carbone, ils se prêtent à des formes culinaires très variées et, en général, facilement acceptées par les malades et les enfants. Une crème à la vanille, faite avec un litre de lait, 8 jaunes d'œuf et 200 grammes de sucre, représente, par 100 grammes, un apport de 146 calories brutes, dont 17 seulement proviennent des matières albuminoïdes et 129 des graisses et des sucres (3). La même somme totale de calories, soit 146, serait fournie par 178 grammes de viande crue ou par 142 grammes de viande rôtie (maigre) environ.

On remarquera, enfin, qu'au point de vue de la physiologie des excrétions les graisses et les substances hydrocarbonées ont une tout autre signification que les albumines. Les premières ne donnent guère d'autres produits de désassimilation que l'acide carbonique et l'eau ; les secondes, au contraire, fournissent non seulement de l'urée, de l'acide urique et tous les corps uro-xanthique, mais encore un nombre considérable d'autres produits azotés (leucomaïnes, ptomaïnes, etc.), ou non azotés (acide acétylacétique, acétone, acides aromatiques, etc.). Parmi ces corps figurent vraisemblablement la plupart des substances toxiques des urines normales ou pathologiques, et dont l'élimination régulière constitue un côté si important de la physiologie des organes d'excrétion. Bien que nous ne sachions encore que fort peu de choses sur la formation de tous ces corps, il est pourtant logique d'admettre que, dérivant des matières albuminoïdes, ils sont formés en quantités d'autant plus considérables que l'alimentation est plus riche en albumine (4). C'est là une raison de plus pour ne

(1) Sans cependant tomber, bien entendu, au-dessous du minimum indispensable.

(2) Voy. à la page 499, note 1, la relation d'une expérience de Ranke, bien démonstrative à cet égard.

(3) Il ne manque point de médecins qui, d'une manière plus ou moins confuse, considèrent les « sucreries », comme des consommations d'agrément ayant peu de valeur alimentaire. Il ne faudrait pas oublier cependant que chaque gramme de sucre vaut environ 4 calories. Les 15 grammes de sucre que nous mettons dans une tasse de café noir représentent donc un apport de 60 calories environ, tandis que le blanc d'un œuf d'un poids moyen de 60 grammes, ne fournit guère que 25 calories environ. On voit donc, à ne considérer que le besoin total de calories, quel appoint précieux représentent les sucres.

(4) Il n'en est pas toujours nécessairement ainsi. L'acétone et l'acide acétylacétique ou diacétique — deux corps qui résultent visiblement de la désassimilation des

demander aux matières protéiques que ce qui est nécessaire pour satisfaire le besoin d'albumine et d'emprunter aux hydrocarbonés et aux graisses le reste des calories réclamées par l'organisme.

Si 100 grammes de matières protéiques suffisent pour couvrir *largement* le besoin d'albumine d'un individu à l'état d'entretien, il est inutile, et il peut être nuisible à un moment donné, de lui en fournir habituellement 150, puisqu'on hausse ainsi de 50 p. 100 la masse des déchets azotés et le travail du rein, et que les $50 \times 4,1 = 205$ calories apportées par ce surplus d'albumine peuvent être beaucoup plus simplement demandées à un surplus de 22 grammes de graisse par exemple.

§ V. — Signification d'un certain nombre d'autres combustibles

On a raisonné jusqu'à présent comme si l'organisme ne détruisait que des albumines, des graisses et des hydrates de carbones. On sait qu'il n'en est rien. Nos aliments contiennent encore d'autres matériaux organiques qui, entraînés dans le courant des réactions chimiques de l'organisme, sont transformés en des produits plus simples avec mise en liberté d'une certaine quantité d'énergie. Ainsi, à côté des matières albuminoïdes proprement dites (albumines, globulines, etc.), nos aliments contiennent des substances telles que la gélatine, des acides divers, tels que les acides acétique, butyrique, lactique, citrique, malique, etc., qui sont détruits par l'organisme. L'alcool éthylique, qui est consommé en grandes quantités pour son action sur le système nerveux, est également brûlé dans l'organisme. La question se pose donc de savoir si l'organisme retire quelque profit de ces transformations ou en termes plus précis, *si ces substances peuvent être substituées à des quantités isodynames de graisse ou de sucre*, par exemple.

Cette question se présente avec un intérêt tout particulier pour les peptones, la gélatine, l'alcool et les acides gras.

Peptones. — C'est Plosz qui s'est le premier préoccupé de déterminer la valeur nutritive de la peptone, et ces essais ont été repris avec une technique de plus en plus sûre par Maly, Plosz et Gyergyai, Adamkiewicz et Zuntz et Munk (1). De toutes ces expériences, on peut conclure avec certitude que la peptone peut remplacer, chez le chien, tout ou partie de l'albumine de la viande, sans que l'équilibre azoté ne soit rompu. Chez l'homme les expériences de Pfeiffer (2) ont éga-

matières albuminoïdes — n'apparaissent en abondance dans l'urine que lorsqu'il y a fonte d'albumine *protoplasmique*, comme dans l'inanition totale ou partielle, par exemple. Mais, dans le cas où le besoin total de calories est couvert, on a pu pousser les doses d'albumine *alimentaire* jusqu'à 180 grammes (C. von Noorden), sans trouver dans l'urine autre chose que les traces normales d'acétone.

(1) Plosz, *Pflüger's Arch.*, t. IX, p. 323, 1874. — Maly, *Ibid.*, t. IX, p. 585, 1874. — Plosz et Gyergyai, *Ibid.*, t. X, p. 536, 1875. — Adamkiewicz, *Ibid.*, p. 78, et *Virchow's Arch.*, t. LXXV, 1879. — Zuntz, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVII, p. 313, 1885. — Munk, *Therapeutische Monatshefte*, II, p. 276, 1888.

(2) Pfeiffer, *Berl. klin. Wochenschr.*, t. XXXII, n° 30, 1885.

lement établi que la peptone (de Kochs et de Kemmerich) a les mêmes effets alimentaires que l'albumine. Ainsi un adulte bien portant reçoit une alimentation abondante composée de lait, de pain, de viande, etc., en quantité constante. Au bout de 4 jours, on constate un bénéfice régulier de 3,04 grammes d'azote par jour. On ajoute à ce moment, à la ration, pendant 5 jours 50 grammes, et pendant 2 jours 75 grammes de peptone de Kemmerich. La quantité d'azote fixée par jour s'accroît de $2^{gr},3$ en moyenne. On revient alors à la ration primitive pendant 5 jours, ce qui ramène le bénéfice quotidien au chiffre moyen de $3^{gr},04$ d'azote. A ce moment l'addition de 50, puis de 75 grammes de peptone de Kemmerich produit le même effet d'épargne; le bénéfice quotidien d'azote s'augmente de $0^{gr},7$ par jour.

Ces expériences démontrent nettement que la peptone peut jouer le même rôle que l'albumine, et contribuer, pour une partie, à l'établissement de l'équilibre azoté. Mais, comme dans toutes ces expériences l'apport d'albumine a été pris sensiblement au-dessus de la ration minima, ces essais ne prouvent pas que la peptone soit capable de préserver l'organisme des pertes d'azote, là où la ration d'albumine est prise au-dessous du minimum.

Là est, en effet, le nœud de la question. Soit un adulte de 70 kilogrammes dont le besoin minimum est couvert par 70 grammes d'albumine. Supposons qu'on lui donne une ration contenant 100 grammes d'albumine, plus la quantité d'aliments gras et hydrocarbonés nécessaires pour satisfaire le besoin total de calories. Cet organisme se mettra avec cette ration en équilibre azoté (1). Mais on peut dire que sur les 100 grammes d'albumine, 70 seulement sont indispensables en tant qu'albumine, en tant qu'amide; les 30 autres grammes ne jouent dans a ration que le rôle de combustible servant à parfaire la somme totale de calories. On conçoit donc que ceux-là puissent être remplacés par de la peptone. Mais le résultat peut être tout autre si, après avoir obtenu l'équilibre azoté avec le minimum indispensable de 70 grammes, on remplace une fraction notable de ces 70 grammes par de la peptone. Sur ce point, ni l'expérience de Pfeiffer, ni celle, mieux conçue au surplus, de Munk, ne donnent d'indication.

Cette lacune a été comblée par une série d'essais très bien conduits, institués par O. Deiters (2), sous la direction de C. von Noorden. Dans ces essais les sujets recevaient, pendant une première période, une ration suffisante contenant de 12 à 13 grammes d'azote albuminoïde; puis, lorsque l'excrétion azotée était arrivée à un régime constant, on remplaçait de 63 à 69 p. 100 de l'azote albuminoïde par de l'azote emprunté à la peptone, tout en maintenant l'apport azoté total au même niveau. Enfin, dans une troisième période, on revenait aux conditions alimentaires de la première. Le résultat fut que l'organisme put maintenir son équilibre azoté aussi bien avec le mélange d'albumine et de peptone qu'avec l'albumine seule.

Pourtant la question reste encore obscure sur plus d'un point. On sait, en effet, que les peptones du commerce sont un mélange d'albumoses et de peptone

(1) Voyez, p. 497, la *loi physiologique de l'équilibre azoté*.
(2) O. Deiters : *Ueber die Ernährung mit Albumose-Pepton*, publié dans C. von Noorden, *Beiträge z. Lehre vom Stoffwechsel*, 1er fascicule, Berlin; 1892, p. 47. — Ce mémoire contient un exposé complet de toutes les recherches antérieures.

vraie au sens que Kühne donne à ce mot (1). Telle est la composition des peptones de Kemmerich, de Kochs et d'Antweiler dont, se sont servis Pfeiffer et Munk, ou de la peptone Deuäyer qu'a employée Deiters (2). La signification des expériences précitées n'est donc pas très claire, sinon au point de vue de l'emploi pratique des peptones, du moins au point de vue physiologique. Il serait évidemment nécessaire que ces expériences fussent reprises avec les diverses albumoses et la peptone vraie à l'état de pureté. On ne possède encore sur ce point qu'une série d'essais de Pollitzer (3) avec de la protalbumose, de l'hétéro-albumose, et de Gerlach (4) avec un mélange d'albumoses extraites de la « peptone » de Witte. Il se trouva que le bilan de l'azote se maintint sensiblement le même avec les albumoses qu'avec des quantités équivalentes de viande. Il est à remarquer que ces composés irritent fortement l'intestin et provoquent souvent des diarrhées. Avec la peptone (isolée à l'aide du sulfate d'ammoniaque), Pollitzer obtint aussi un léger gain d'azote; quant à Gerlach il ne put poursuivre son expérience, les animaux ayant été pris de vomissements aussitôt après l'ingestion de la peptone. De nouvelles recherches seraient donc nécessaires.

Signalons, enfin, l'opinion de Voit (5) qui soutient que la peptone (ou les albumoses-peptones) ne peuvent remplacer l'albumine que pendant des laps de temps courts, mais non point d'une façon durable, ces substances pouvant d'après lui, remplacer l'albumine dont l'organisme a besoin comme d'un combustible spécial, azoté, mais non celle qui sert à la réfection des tissus usés par le mouvement de la vie (desquammation intestinale et cutanée, etc.).

Gélatine. — Depuis l'époque où Papin (1682) a montré la manière d'amollir et de cuire les os à l'aide du digesteur qui porte son nom, et plus spécialement depuis l'époque où Proust, d'Arcet, Pelletier et Cadet de Vaux perfectionnèrent à la fin du siècle dernier les procédés d'extraction de la gélatine des os, la valeur nutritive de cette substance a été l'objet de longues controverses. Par deux fois au cours du siècle, l'Académie des Sciences chargea une commission d'étudier cette importante question; dans plusieurs hôpitaux de Paris, dans des ateliers (notamment à la monnaie des médailles), la gélatine fut employée à l'alimentation sur une vaste échelle ; enfin, un grand nombre d'expérimentateurs, Donné, Gannal, William Edwards, Magendie (qui fut rapporteur de la deuxième Commission de la Gélatine) s'appliquèrent à l'étude de ce problème. Il serait trop long de dire ici pourquoi ces recherches ne pouvaient aboutir à une solution définitive, et quelles étaient les notions dont la méconnaissance empêchait de donner au problème expérimental sa véritable position (6).

(1) Voy , au début de cet ouvrage, *les Aliments*, p. 86.

(2) Cette dernière est une peptone liquide contenant : gélatine, 0,592; albumines, 0,115; albumoses. 5,985; peptone pure, 5,003; matières extractives azotées, 6,092; matières extractives non azotées, 0,368 ; matières minérales, 1,660; eau, 80,200.

(3) Pollitzer, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVII, p. 301, 1885.

(4) Gerlach, *Die Peptone in ihrer wissenschaftlichen u. prakt. Bedeutung;* Hambourg, 1891, p. 63; cité d'après Deiters, *op. cit.*, p. 545 (Voy. une courte analyse dans le *Jahresbericht de Maly.*, t. XXI, p. 4).

(5) Voit, *Physiol. d. Stoffwechsels*, p. 344.

(6) Voit, à qui l'on doit la solution définitive de ce problème, a réuni, dans son

Disons seulement que ce n'est que par les recherches de Bischoff et Voit et surtout par celles de Voit que la valeur nutritive spéciale de la gélatine fut bien démontrée.

Un premier fait capital est celui-ci : La gélatine, facilement absorbée le long du tube digestif, est très rapidement détruite dans l'organisme, et son azote apparaît très vite dans les urines. Mais, quelle que soit la quantité de gélatine ingérée, soit seule, soit avec avec additiou de graisses et d'hydrates de carbone jamais on obtient l'équilibre azoté. Toujours l'organisme est obligé de sacrifier un peu de son albumiue. Ainsi en donnant à uu chien 50 grammes de graisse et 357 grammes d'osséine sèche (qui, dans l'espèce, a la même signification que la gélatine, sou produit de transformation sous l'actiou de l'eau bouillante), Voit a vu l'excrétiou d'urée portée jusqu'à 113 grammes par jour, mais l'animal perdait encore de son albumine corporelle.

Mais, si la *gélatine ne peut entièrement remplacer l'albumine, elle peut suppléer une fraction importante de celle-ci.* C'est ce que montrent les expériences suivantes de Voit sur le chien.

NUMÉROS D'ORDRE	POIDS DE VIANDE consommée (grammes)	POIDS DE GÉLATINE consommée (grammes)	POIDS DE VIANDE détruite par l'organisme (1) (grammes)	GAINS OU PERTES DE VIANDE faits par l'organisme (grammes)
1	500 500	0 200	522 446	— 22 + 54
2	2.000 2.000	0 200	1.970 1.624	+ 30 + 376
3	200 200	200 300	318 282	— 118 — 82
4	200 0	200 200	175 118	+ 25 — 118

L'épargne de l'albumine par la gélatine est douc sensible. On n'iusistera pas davantage sur cette question. Notons seulement que les petites quantités de gélatine que coutient notre alimentation habituelle ou que la cuisson y développe peuvent être pratiquement comptées comme de l'albumine.

Alcool. — Il est bieu démontré aujourd'hui que l'alcool, introduit dans l'organisme en quantités pas trop considérables, est brûlé dans la proportion des 9/10 (2). L'effet thermique coucomitant est considérable, puisqu'il est de

grand ouvrage sur les échanges nutritifs, un historique très complet et très intéressant de cette question de la gélatine (Voit, *Physiol. d. allg. Stoffwechsels u. d. Ernährung*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*; Leipzig, 1881, t. VI, 1re partie, p. 396 et 123).

(1) Voy. p. 500, la signification de cette expression.

(2) Strassmann, *Pflüger's Arch.*, t. XLIX, p. 329, 1891.

7 calories par gramme. Pour 1 litre de vin à 10 p. 100 d'alcool environ, il vient donc 700 calories, soit à peu près le quart de la quantité totale d'énergie dépensée dans les 24 heures. Il serait douc très important de savoir si cette chaleur sert à l'organisme. En d'autres termes, l'introduction de l'alcool dans une ration d'entretien permet-elle de supprimer une quantité indyname de graisse ou de sucre, sans que la ratiou cesse d'être suffisante ? C'est là la forme la plus précise que l'on puisse donner à cette question tant agitée de la *valeur alimentaire* de l'alcool (1).

Et, d'abord, l'expérience montre que *l'alcool ajouté à une ration suffisante provoque l'engraissement.* Ainsi, Strassmann (2) a pu extraire du corps de chiens dont la ration avait été quotidienuemeut additionnée d'alcool des quantités de graisse s'élevant, par exemple, à 335 et 373 grammes, tandis que le chien témoin, de la même portée, et qui avait reçu une ratiou identique, mais sans alcool, n'en donnait que 138. Ce résultat s'interprète le plus aisément en admettant que l'alcool a éliminé du champ de réactions intra-organiques une certaine quantité de graisse ou d'hydrates de carboue, lesquels ont été mis eu réserve sous la forme de dépôts adipeux, et cette conclusion s'appuie, d'autre part, sur ce fait maintes fois sigualé de l'engraissement observé chez certaines catégories de buveurs. Pour que cet engraissement se produise, il faut que l'alcool soit ajouté à une ration déjà pour le moins suffisante, de façon qu'il y ait surabondance de calories (3), car ou va voir que, d'après Miura, les choses se passent tout autrement lorsque l'alcool fait partie d'une ration exactement suffisante. On pourrait encore expliquer l'engraissement sous l'influence de l'alcool, en invoquant une action toxique spéciale de ce corps, sur les protoplasmes cellulaires et, conséquemment, une diminution des combustions, d'où engraissement. Mais l'expérience montre que l'alcool n'augmente ni ne diminue l'intensité des combustions cellulaires (4). Il est vrai qu'il s'agit d'essais de courte durée et dont les conclusions ne peuvent pas être étendues aux alcooliques chroniques.

Lorsque *l'alcool est substitué à une quantité exactement isodyname d'hydrates de carbone, dans une ration d'entretien*, on constate que l'équilibre azoté n'est plus maintenu. La ration cesse d'être suffisante et l'organisme prélève sur ses réserves, et notamment sur ses réserves d'albumine, c'est-à-dire qu'il perd plus d'azote qu'il n'en reçoit. Cette question, qui a fait l'objet de débats prolongés, a été reprise, il y a quelques années, sous la direction de C. von Noorden, par Stammreich (5), puis par Miura (6), lequel a complété et rectifié, sur quelques

(1) Cette question doit rester soigneusement séparée de celle du rôle pharmodynamique de l'alcool. C'est ce qu'ont très bien montré Lapicque et Richet dans leur article *Aliments* du *Dictionnaire de physiologie* de Ch. Richet ; Paris, 1895, t. I, p. 351.

(2) Strassmann, *loc. cit.*

(3) Voy., p. 497, le cas des rations surabondantes.

(4) Stammreich, *Dissert.*; Berlin, 1891. — Dans ce travail se trouve réunie une bibliographie très complète. Voyez aussi l'étude critique de Duclaux, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 4e année p. 745, 1890.

(5) Stammreich, *op. cit.*

(6) Miura, *Ueber die Bedentung des sekohols als Eiweissparer in der Ernährung des gerunden Neuschen*, publié dans C. von Noorden, *Beiträge Lehre vom Stoffwechsel*; Berlin, 1892, 1er fascicule, p. 1.

points, les résultats de Stammreich. Nous donnerons ici la marche de l'expérience de Miura, car elle peut servir de type quant à la disposition technique de recherches de ce genre.

Dans une première période de 6 jours, le sujet reçoit une ration d'entretien, contenant une quantité connue d'azote et valant environ 41 calories par kilogramme et pour 24 heures, et l'on constate par l'analyse de l'urine et des fèces que l'organisme réalise un léger bénéfice d'azote.

Dans une deuxième période, ou « période à l'alcool », d'une durée de 4 jours, le sujet reçoit la même ration, sauf que l'on a substitué 65 grammes d'alcool à une fraction thermiquement équivalente des hydrates de carbone. L'apport azoté reste donc le même, ainsi que l'apport total de calories. Le résultat est que le bénéfice d'azote est remplacé par une perte, qui, au quatrième jour, s'élève à $2^{gr},7$ d'azote.

Dans une troisième période de 4 jours, on revient exactement au régime de la première, et l'on constate que, dès le deuxième jour, le léger bénéfice d'azote, qui a caractérisé la première période, s'est rétabli.

Enfin, dans une quatrième période de 3 jours, on reprend le régime de la deuxième, mais avec cette différence que l'alcool est supprimé, si bien que l'apport total n'est plus que de 1.493 calories, tandis que, dans les trois périodes précédentes, il était uniformément de 1.955 calories. On constate ici que la perte d'azote est sensiblement la même que pendant la période à l'alcool.

Cette expérience a été faite d'abord avec une ration pauvre en albumine ($0^{gr},922$ par kilogramme), puis avec une ration riche ($2^{gr},03$ d'albumine par kilogramme). Le résultat uniforme a été que la perte d'azote est aussi forte dans la période à l'alcool que dans la dernière période ; en d'autres termes, si dans une ration d'entretien, donnant l'équilibre azoté, on remplace une partie des hydrates de carbone par une quantité isodyname d'alcool, l'organisme perd de l'azote, et il en perd à peu près autant que si l'on avait purement et simplement supprimé cette même fraction des hydrocarbonés, sans la remplacer par de l'alcool (1).

L'alcool n'a donc pas, quant à l'épargne (2) de l'albumine, la même valeur que les hydrates de carbone (3).

(1) Pour les plus amples détails, nous renvoyons le lecteur au mémoire original de Miura. Notons seulement ici que le sujet (japonais) n'était point habitué à l'alcool et que, néanmoins, la résorption des aliments dans le tube digestif n'a pas été sensiblement influencée.

(2) Pour le sens précis de cette expression, voyez plus loin, p. 507.

(3) On a encore étudié l'action d'épargne, c'est à dire le rôle alimentaire des acides lactiques (Zuntz et von Mering) butyrique (Munk), acétique (Nallèvre). Celle de l'aspargine n'a d'intérêt qu'au point de vue de la nutrition des herbivores. On n'insistera pas ici sur ces questions. Le lecteur trouvera des indications suffisantes dans l'ouvrage déjà cité de Voit, p. 166-173.

CHAPITRE III

L'INANITION TOTALE

Une ration d'entretien ou d'équilibre doit, d'après ce qui précède, satisfaire à deux conditions :

1° Elle doit contenir un certain minimum d'albumine, soit environ 1 gramme par kilogramme de poids vif et pour 24 heures ;

2° Elle doit apporter une certaine quantité totale d'énergie, et soit euviron, en 24 heures, 32 à 38 calories (brutes) pour l'état de repos et 35 à 45 calories pour un travail mécanique moyen.

Que se passe-t-il quand ces conditions d'équilibre ne sont pas réalisées, c'est-à-dire lorsque l'alimentation est *nulle*, *insuffisante* ou *surabondante*, à l'un ou l'autre des points de vue que l'on vient de rappeler ici ?

Examinons d'abord le premier cas, c'est-à-dire celui de *l'inanition totale*. Les effets de l'alimentation insuffisante ou surabondante feront l'objet des chapitres suivants.

Deux questions se posent ici : la première est relation à la *dépense totale d'énergie* dans l'organisme inanitié ; la seconde, au *mode de répartition de la dépense* entre les divers matériaux dont dispose l'organisme.

§ 1. — La dépense totale de calories

Si l'on réfléchit à ce fait que l'inanition est un état physiologique que, de tout temps, la lutte pour la vie a imposé aux êtres vivants, à intervalles plus ou moins rapprochés, on peut prévoir *a priori* l'existence de mécanismes compensateurs, permettant aux orgauisme de s'adapter à cette situation. Zuntz et Lehmann (1) font remarquer que cette adaptation s'opère dans deux directions principales. Quelques espèces réduisent leurs échanges nutritifs à un minimum et renonceut à maintenir leur température propre et leur activité musculaire au

(1) Zuntz et Lehmann, *Berl. klin. Woehenschr.*, 1887, n° 24.

niveau habituel. Ce sont les animaux hibernants. D'autres, au contraire, maintiennent intégralement leurs dépenses d'énergie. Tel est le cas des carnivores, par exemple, que l'inanition pousse à la poursuite de leur proie avec un redoublement d'activité. Il existe donc un mécanisme compensateur qui conserve à ces organismes la pleine disposition de l'énergie dont ils ont besoin. On sait déjà que ce mécanisme consiste dans les prélèvements opérés par l'animal sur ses propres tissus, et l'on a montré plus haut que, par ces prélèvements, l'organisme se procure, toutes choses égales d'ailleurs, un nombre de calories égal à celui que lui apportait dans l'état d'alimentation sa ration d'entretien. Le léger surplus que l'on observe chez l'homme alimenté tient uniquement au travail digestif (voy. p. 452).

Ces résultats ont été confirmés par les observations méthodiques, faites en 1887, sur le jeûneur Cetti, à Berlin, par une commission de physiologistes et de médecins, observations dont l'intérêt considérable fait passer au second plan toutes les expériences — toujours fort courtes — qui avaient été faites jusqu'alors sur l'homme à l'état d'inanition.

Chez Cetti, la dépense totale de calories, calculée d'après ses excreta (voy. p. 439), fut la suivante pour 24 heures (1).

	Dépense totale (calories)	Dépense pour 1 kilogramme (calories)
Au premier jour..........	1.850	32,4
Au cinquième jour.......	1.600	30,0

On voit donc que, rapportée au kilogramme de poids vif, ce qui est particulièrement indispensable ici, à cause de l'amaigrissement notable des sujets, la dépense totale est restée sensiblement la même, puisque la différence, qui n'est que de 7 p. 100, rentre presque dans les limites des erreurs inhérentes à l'observation. Citons encore quelques résultats relatifs à des animaux:

Un chat observé par Biddet et Schmidt, dans leurs expériences bien connues sur l'inanition, présentait le bilan total que voici:

	Dépense totale (calories)	Dépense par kilogr. (calories)
Du 1er au 6e jour de jeûne (moyenne).	134,6	61,6
— 7 — 12 — — —	115,5	65,4
— 13 — 18 — — —	95,2	67,1

De même chez un chien, suivi par Pettennkofer et Voit, la dépense fut au deuxième jour de jeûne de 30,3, au huitième jour de 34,1 calories par kilogramme (2).

L'étude des échanges respiratoires, faite sur Cetti par Zuntz et Lehmann (3), confirme pleinement ces résultats. En période d'alimentation, mais pris à jeun,

(1) Senator, *Berl. klin. Wochenschr.*, n° 24, 1887; *Maly's Jahresb.*, t. XVII. p. 415, 1887.
(2) Cité d'après les calculs de C. von Noorden, *Path. d. Stoffwechsels*, p. 150.
(3) Zuntz et Lehmann, *op. cit.*

c'est-à-dire loin du dernier repas, et à l'état de repos, Cetti consommait de 4cc,50 à 4cc,79 d'oxygène par kilogramme et par minute (1). Pendant le jeûne, il en absorbait :

Du 3e au 6e jour	4cc,65
Du 9e au 11e jour	4cc,73

Les combustions respiratoires conservent donc pendant le jeûne leur pleine intensité, c'est-à-dire que la dépense d'énergie reste au même niveau que pendant la période d'alimentation (2).

Toutes choses égales d'ailleurs, *l'organisme pris à l'état de jeûne se procure donc par la destruction de ses tissus une quantité d'énergie égale à celle que lui fournit, en période d'alimentation, la destruction de ses aliments.*

Ce prélèvement ainsi opéré par l'animal sur ses tissus se traduit par une diminution du poids total, dont il est intéressant de connaître la répartition. Les premières indications sur ce sujet se trouvent consignées dans les classiques observations de Chossat (3) sur l'inanition, recherches que l'on cite encore à bon droit comme un modèle de bonne expérimentation physiologique. En ce qui concerne notamment la diminution de poids des divers organes ou tissus, dans le cas de mort par inanition, Chossat donne les résultats suivants, observés chez la tourterelle ; 100 grammes d'organe ou de tissu frais ont perdu (4) :

	grammes.		grammes.
Graisse	93	Pharynx, œsophage	34
Rate	71	Peau	33
Pancréas	64	Reins	32
Foie	52	Poumons	22
Cœur	45	Larynx, trachée	21
Intestin	42	Os	17
Muscles (volontaires)	42	Yeux	10
Estomac	40	Système nerveux	2

Ces déterminations ont été reprises plus tard, sur le chat, par Bidder et Schmidt (5), puis par Voit (6), auquel nous empruntons le tableau suivant, se rapportant également au chat. Les deux premières colonnes indiquent comment s'est répartie, sur les organes considérés à l'état frais, et sur les organes secs, la perte totale, laquelle fut de 1.017 grammes. Les deux dernières colonnes donnent les pertes en centièmes.

(1) Voy., plus haut, p. 440.

(2) Pour la légitimité de ce raisonnement, voyez plus haut, p. 44.

(3) Chossat, *Mém. présentés par divers savants à l'Acad. roy. des Sciences de l'Institut de France*, t. VIII, p. 438, 1843.

(4) Les déterminations se font par comparaison avec un animal de même poids et de même âge.

(5) Bidder et Schmidt, *Die Verdauungssäfte u. d. Stoffwechsel;* Mittau et Leipzig, 1852. p. 327.

(6) Voit, *Physiol. d. Stoffwechsels*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. VI, Ire partie, p. 95.

ORGANES OU TISSUS	ORGANES FRAIS (perte absolue)	ORGANES SECS (perte absolue)	PERTE pour 100 gr. D'ORGANES FRAIS	PERTE pour 100 gr. D'ORGANES SECS
Os	. 55	—	14	—
Muscles	429	118	31	30
Foie	49	17	54	57
Reins	· 7	1	26	21
Rate	6	1	67	63
Pancréas	1	—	17	—
Testicules	1	—	40	—
Poumons	3	1	18	19
Cœur	0	—	3	—
Intestin	21	—	18	—
Cerveau et moelle	1	0	3	0
Peau avec cheveux	89	—	21	—
Tissus adipeux	267	249	97	—
Sang	37	5	27	18

Ces résultats concordent en grande partie avec ceux de Chossat, sauf en ce qui concerne le cœur, pour lequel Chossat indique une diminution de 45 p. 100, tandis que Voit n'en a trouvé aucune. On voit qu'en valeur absolue ce sont les muscles, puis le tissu adipeux qui fournissent aux échanges nutritifs la masse la plus considérable, ce que vérifient au surplus les constatations que nous allons faire plus loin sur le mode de répartition de la dépense. En valeur relative, c'est-à-dire en centièmes du poids primitif, la perte maxima est fournie par le tissu adipeux; puis, viennent le foie, la rate, les testicules; puis seulement les muscles et le sang. La perte médiocre ou nulle éprouvée par certains tissus ou organes, comme le cœur, le système nerveux ou les os (1), est un phénomène remarquable qui s'explique en admettant non pas que la dénutrition a respecté ces organes, mais que l'organisme a paré aux frais d'entretien de certaines parties plus nobles en sacrifiant des tissus de moindre importance. Des expériences très curieuses d'Erwin Voit (2) sur des pigeons soumis à une alimentation pauvre en chaux illustrent d'une manière remarquable cette loi physiologique. Chez ces animaux, tous les os des organes de locomotion avaient à peine diminué de poids ; le sternum et le crâne, au contraire, étaient transformés en lames minces, criblées de vacuoles. Le transport des matériaux calcaires se trouve donc ici clairement démontré. Pour l'albumine une démonstration tout aussi nette ressort des curieuses constatations faites par Miescher sur les saumons du Rhin (3).

Notons encore que la diminution totale du poids du corps jusqu'au moment de la mort a varié chez le chien entre 23,3 et 48,9 p. 100; chez le lapin, entre 37,8 et 49,5 ; chez la tourterelle, entre 25,0 (jeune animal) et 45,6.

(1) Voyez les conclusions de Munk sur les pertes subies par le système osseux, chez le jeûneur Cetti (*Berl. klin. Wochenschr.*, n° 24, 1887; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 194.

(2) Erwin Voit, cité d'après C. von Voit, *op. cit.*, p. 98.

(3) Voy., au début de cet ouvrage, *Les Aliments*, p. 127.

§ II. — Mode de répartition de la dépense de calories

Les réserves d'hydrates de carbone (glycogène) que possède l'organisme sont de médiocre importance. Elles cessent très rapidement d'entrer en ligne de compte, et c'est sur ses matériaux azotés et ses graisses que l'économie doit prélever, à l'état de jeûne, ce qu'exigent ses dépenses d'entretien.

Cette dépense d'albumine et de graisse se poursuit sans interruption jusqu'à la mort. Pour ce qni regarde, d'une part, l'albumine, le dosage de l'azote total ou de l'nrée dans l'urine montre que la destruction des matériaux azotés se continue jusqn'au dernier moment (1) (voy. les tableaux ci-dessous). Si, d'autre part, l'on dose en même temps le carbone perdu par les nrines et la respiration, on constate que l'animal a éliminé plus de carbone qne n'en contenait l'albumine détrnite. Il résulte de là qu'outre l'albumine nn antre corps non azoté a été désassimilé, et, comme ce phénomène se produit d'une façon continue jusqu'au moment de la mort, et qne les réserves d'hydrates de carbone ont en très grande partie disparu dès les premiers jours, il faut bien admettre que ce surplus de carbone provient de la consommation des réserves adipenses. Ainsi Pettenkoffer et Voit (2) ont déterminé chez un chien, au dixième jour de jeûne, une dépense de 38 grammes d'albumine et de 83 grammes de graisse (3). An dixième jour de jeûne, Cetti prélevait sur ses tissus $61^{gr},4$ d'albumine et 125 grammes de graisse (4).

En ce qui concerne *la consommation de l'albumine*, l'organisme traverse d'abord nne période préliminaire, où l'élimination de l'azote est encore sous l'inflnence de l'alimentation des jours précédents. Pendant cette période, on voit l'organisme dépenser d'autant moins économiquement ses réserves d'albumine que les apports de matériaux azotés ont été plns abondants immédiatement avant l'inanition (5). Puis, il s'établit un régime de moindre dépense azoté, qui est caractéristique pour chaque individu et qui est toujours sensiblement le même, quelles que soient les variations de l'excrétion d'azote pendant les premiers jours de jeûne. Ainsi, chez un même animal, un chien de 35 kilogrammes,

(1) Cette continuelle élimination d'azote pendant le jeûne paraît avoir été observée d'abord par Lassaigne, qui dès 1825 avait signalé la présence de quantités relativement considérables d'urée dans l'urine d'un aliéné après 18 jours de jeûne (*Journal de chimie médicale*, t. I, p. 272, 1825).

(2) Pettenkofer et Voit, cité d'après Voit, *op. cit.*, p. 85.

(3) Voy. un exemple de ce calcul, p. 439.

(4) Senator, *Berl. klin. Woch.*, n° 16, 1887; *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 415.

(5) Voit explique ce fait en supposant que l'organisme retient l'albumine sous deux formes, sous la forme d'albumine des organes (*Organeiweiss*), et sous la forme d'albumine circulante (*circulirendes Eiweiss*). L'organisme commence par consommer l'albumine circulante qui est très oxydable, tandis que l'albumine organisée n'est détruite que lentement. On ne discutera pas ici cette doctrine très généralement adoptée par les auteurs allemands, malgré les critiques extrêmement vives de Pflüger et de Hoppe-Seyler. Le lecteur trouvera dans un récent article de Pflüger tout l'historique de la question (*Pflüger's Arch.*, t. LIV, p. 334, 1893).

l'excrétion d'urée a varié, au premier jour de jeûne, entre 13,8 et 60gr1 ; mais, vers le huitième jour, elle se fixait régulièrement à 10-12 grammes (1).

Ce régime constant se maintient pendant un temps très long. Ce n'est que dans les derniers jours que l'excrétion d'azote (ou d'urée) augmente brusquement, phénomène qui indique que les réserves graisseuses sont épuisées. La déchéance organique est alors rapide et la mort prochaine. Au contraire, chez les animaux à tissu adipeux abondant, l'excrétion d'azote, après être restée sensiblement constante pendant quelque temps, baisse lentement jusqu'au moment de la mort. Ainsi un chat bien musclé, mais à réserves adipeuses médiocres a donné en 13 jours de jeune (Voit) :

JOURS	URÉE	JOURS	URÉE	JOURS	URÉE
	gr.		gr.		gr.
1	5,7	6	3,7	11	4,7
2	4,5	7	4,1	12	6,1
3	3,9	8	4,2	13	6,1
4	3,7	9	4,1		
5	3,8	10	4,7		

On saisit ici cette augmentation brusque de la dépense d'albumine qui, au douzième et treizième jour de jeûne, porte l'excrétion d'azote au-delà de ce qu'elle était au premier jour. Au contraire, chez le chat très gras, observé par Bidder et Schmidt, et qui au moment de sa mort, après 18 jours de jeûne, avait encore une réserve d'environ 40 grammes de graisse, la dépense d'azote s'abaissa lentement jusqu'au moment de la mort. Cette influence de la graisse se marque encore plus nettement dans l'expérience faite par Falk sur un chien âgé, très gras, et qui ne mourut qu'après 60 jours d'inanition. Le poids initial était de 21kg,210 ; le poids final, de 10kg,830. On ne donnera ici que les résultats observés de semaine en semaine après le troisième jour de jeûne (2).

JOURS	URÉE	JOURS	URÉE
	gr.		gr.
1	14,91	31	6,39
2	11,27	38	5,72
3	9,46	45	4,30
10	8,40	52	4,25
17	9,26	59	3,50
24	7,07		

On voit qu'ici la dépense d'azote se maintint sensiblement constante pendant de longs jours (par exemple du troisième au dix-septième jour), et que c'est par une chute lente et progressive que l'on arrive aux faibles excrétions des derniers jours.

(1) C. von Voit, *op. cit.*, p. 89.
(2) Le tableau complet se trouve dans Voit, *op. cit.*, p. 90.

La présence de réserves graisseuses, en préservant l'organisme d'une fonte trop rapide des matériaux azotée, prolouge donc la résistance à l'inanition. Aussi la mort par l'inanition est-elle infiniment plus rapide chez des organismes jeunes, mais encore maigres, que chez des animaux plus âgés et plus gras. La même raison doit être invoquée pour expliquer le taux différent auquel s'installe l'excrétion azotée pendant le jeûne chez les divers individus. Ainsi, uu jeune chien de 10 kilogrammes, observé par Falk, éliminait au premier jour de jeûne 21gr,4 d'urée, tandis qu'un animal âgé et gras, pesant 21kg,2 n'en donnait que 14gr,9. On conçoit donc que la quantité d'albumiue sacrifiée par l'organisme dans l'état de jeûne varie d'un individu à l'autre : ainsi on a trouvé chez Cetti (1) :.

	AZOTE DES FÈCES ET DE L'URINE	QUANTITÉ CORRESPONDANTE D'ALBUMINE DÉTRUITE	PERTE D'AZOTE PAR KILOGR.
Avant le jeûne	gr. 14	87,5	—
Pendant les 4 premiers jours (moyenne)	12,9	80,6	0,235
Pendant les 3 jours suivants (moyenne)	10,56	66,0	0,202
Pendant les 3 derniers jours (moyenne)	9,73	60,8	0,190

Dans le cas de l'ouvrier Breithaupt (21 ans), on a trouvé, pour 6 jours de jeûne, une moyenne de 11gr,25 d'azote dans l'urine et les fèces. Enfin, chez le jeûneur Succi observé par Lucciani (2), l'urine des 10 premiers jours de jeûne contenait, en moyenne, 10,678 d'azote ; si on ajoute 0gr,2 pour l'excrétion d'azote par l'intestin, il vient une moyenne de 10,878. On peut donc, avec C. von Noorden, adopter, comme valeur moyenne chez l'homme, du premier au dixième jour de jeûne, une élimination quotidienne de 10 à 11 grammes d'azote, ou 0gr,15 à 0gr,23 par kilogramme. Chez la femme il ne vient guère que 5 à 6 grammes d'azote en 24 heures (3).

Ces chiffres se rapportent à des organismes qui passent brusquement d'une alimentation normale au jeûne complet. Lorsqu'au coutraire l'inauition est précédée d'une période d'alimentation insuffisante, la dépense d'azote peudant le jeûne est beaucoup plus faible (voy. plus loin).

La *quantité de graisse consommée* en 24 heures pendant le jeûne est beaucoup plus variable. Elle dépend évidemment de la demande totale de calories adressée par l'organisme à ses tissus, l'économie restreignant ses dépenses d'albumine à un minimum et complétant la somme totale de calories dont elle a besoin par

(1) Senator, *loc. cit.*
(2) Lucciani, *Fisiologia del digiuno*, 1889. Le tableau complet de l'expérience se trouve dans H. Vierordt, *Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen*, 1re éd., Iéna, 1893, p. 286. La durée totale du jeûne fut de 30 jours.
(3) Voy. la réunion de toutes les valeurs observées jusqu'ici (avec les indications bibliographiques dans C. von Noorden, *Path. des Stoffwechsels*, p. 152 et suivantes.

la destruction d'une quantité convenable de graisse. On donnera plus loin quelques exemples indiquant la grandeur absolue de cette consommation de graisse.

Si l'on calcule maintenant, comme le fait Rubner, la part relative de l'albumine et de la graisse daus l'apport total de calories, voici les résultats que l'on obtient en utilisant les rares expériences qui ont été faites sur l'homme.

Le sujet à réserves graisseuses abondantes qui a servi à l'expérience de Ranke citée à la page 439 dépensait au deuxième jour de jeûne :

Albumine.	50gr,15 donnant (1) :	240,7 calories	ou	11,1 p. 100.	
Graisse...	206gr,00 —	1.915,8	—	88,9	—
		2.156,5		100,0	

Au contraire, un ouvrier robuste, mais maigre, étudié par Voit et Pettenkofer détruisait au premier jour de jeûne :

Albumine..	78 grammes donnant :	372,4 cal.	ou	15,6 p. 100	
Graisse.....	216 —	2.008,8	—	84,4	—
		2.381,2		100,0	

Bien que les deux expériences ne soient pas tout à fait comparables, puisqu'au premier jour de jeûne la dépense d'azote est toujours plus forte qu'au deuxième (voy. p. 485), il n'en ressort pas moins de ces expériences que la présence de réserves graisseuses a permis à l'organisme de diminuer l'apport thermique relatif des albumines. Ajoutons immédiatement que les expériences avec alimentation insuffisante, beaucoup plus faciles à instituer que celles qui ont trait au jeûne complet, démontrent encore beaucoup plus nettement cette épargne de l'albumine par les graisses (voy. p. 491).

Voici enfin quels ont été les résultats des observations faites sur Cetti, à Berlin (voy. p. 482).

Au premier jour de jeûne :

Albumine..	88 grammes donnant :	422,8 cal.	ou	22,1 p. 100	
Graisse....	160 —	1.488,0	—	77,9	—
		1.910,8		100,0	

Au cinquième jour :

Albumine........	69,4 donnant :	333,1 cal.	ou	20,2 p. 100
Graisse..........	141,0 —	1311,3	—	79,8
		1644,4		100,0

(1) En employant ici pour l'albumine la valeur thermique 4,8 (voy. p. 421).

Au dixième jour :

Albumine.....	61,4	donnant :	294,7 calories	ou	20,2 p. 100
Graisse........	125	—	1.162,5	—	79,8
			1.457,2		100,0

En résumé, on voit que pendant le jeûne, ce sont les réserves de graisses qui couvrent les quatre cinquièmes environ de la dépense totale de calories, le reste étant fourni par l'albumine. On remarquera que chez Cetti la dépense d'albumine a été considérable, puisqu'elle s'élève à près de la moitié du poids de graisse détruite dans le même temps, tandis que d'ordinaire la quantité de graisse consommée est 3 ou 4 fois plus forte que celle d'albumine. Cela tient à ce fait que Cetti était maigre (voy. aussi p. 487).

Une dernière remarque se présente ici. Le taux constant auquel s'installe l'excrétion azotée après quelques jours de jeûne est un phénomène important au point de vue de l'expérimentation physiologique. Il permet, en effet, d'étudier d'une manière très précise, et en dehors des complications provenant de la digestion, de la résorption des aliments, etc., l'action des diverses substances, des médicaments, etc., sur la nutrition. On a déjà montré plus haut comment Rubner a mis à profit cette observation pour mesurer chez le chien, préalablement mis en état d'inanition, la valeur isodyname des graisses et des sucres vis-à-vis de l'albumine. De la même manière on peut étudier les effets des substances toxiques sur la désassimilation, car *toute variation brusque de l'excrétion azotée peut, dans ces conditions, être mise avec sécurité sur le compte du toxique administré*. C'est ainsi que chez le chien à l'état d'inanition et arrivé au régime de l'excrétion azotée constante, on observe, sous l'influence du phosphore, une hausse subite et considérable de l'azote urinaire, signe extérieur de la fonte cellulaire rapide provoquée par ce poison du protoplasme.

C'est là une méthode d'observation précieuse et sûre, à la condition toutefois de suivre le conseil de Voit (1), qui recommande de choisir des animaux relativement gras, la longue durée du régime constant de l'excrétion azotée chez ces animaux offrant à l'expérience une sécurité beaucoup plus grande.

(1) Voit, *Physiol. d. allg. Stoffwechsels* (*Hermann's Handb. d. Physiol.*), p. 66.

CHAPITRE IV

L'ALIMENTATION INSUFFISANTE

Deux cas sont à considérer, celui d'une *inanition partielle brusquement réalisée* dans une expérience de laboratoire, et celui d'une *inanition partielle chronique*, telle qu'on l'observe dans divers états pathologiques ou chez les classes pauvres.

Cette double étude est particulièrement intéressante au point de vue pathologique. L'alimentation insuffisante est le plus souvent imposée par la force des choses dans un graud nombre de maladies, et il serait de la plus haute importance de bien connaître les effets et les signes extérieurs d'une telle alimentation, afin de ne point les confondre avec les modifications apportées aux échanges nutritifs par l'agent pathogène lui-même et secondairement par les lésions qu'a provoquées cet agent. L'alimentation insuffisante est encore — malheureusement — le lot de groupes considérables dans les classes les moins favorisées de la société, soit parce que ces populations ne conquièrent qu'avec peine ce qui est nécessaire à leur subsistance, soit parce qu'elles utilisent mal les ressources dont elles disposent pour leur entretien. Il y aurait beaucoup à dire sur ce dernier point; rien n'est plus rare dans les classes pauvres qu'une alimentation rationnelle et réellement économique.

Ici encore nous avons à considérer : 1° *la dépense totale de calories;* 2° *le mode de répartition de la dépense* entre les trois catégories d'aliments.

§ 1. — La dépense totale de calories

On a vu plus haut que l'organisme, mis brusquement à l'état d'inanition, continue à vivre sur le même pied qu'à l'état d'alimentation et à maintenir, toutes choses égales d'ailleurs, sa dépense totale de calories au même niveau.

Le même phénomène s'observe lorsque, dans une ration qui suffit à l'état d'équilibre, on supprime une certaine fraction des calories fournies. L'organisme emprunte simplement à ses propres tissus de quoi couvrir le déficit.

En va-t-il de même, lorsqu'on passe *lentement* à l'état d'alimentation insuffi-

sante ? Les observations que nous possédons sous ce rapport tendraient à faire admettre que, dans ce cas, il s'établit un régime plus économique, résultat d'une sorte d'adaptation de l'organisme aux conditions défectueuses de l'alimentation. Ainsi Petteukofer et Voit out mesuré chez un tailleur âgé de 36 ans, mal nourri et de constitution affaiblie, une dépense totale de 1.568 calories seulement, soit 29,8 calories par kilogramme. Von Rechemberg a constaté une diminution analogue chez les tisserands saxons du baillage de Zittau, populations pauvres, confinées dans des habitations basses et mal ventilées, et qui présentent un exemple remarquable des conditions d'extraordinaire bon marché, auxquelles on peut arriver dans l'entretien de la vie, sous l'empire de nécessités extrêmes (1). Chez ces ouvriers, von Rechemberg a trouvé parfois la dépense totale de calories abaissée jusqu'à 29 calories par kilogramme et par jour, alors que le travail mécanique, peu fatigant, il est vrai, du tisserand, faisait prévoir une dépense d'au moins 35 à 40 calories (voy. p. 457).

De telles observations demanderaient à être multipliées, car il serait d'un haut intérêt de savoir si réellement, sous l'influence de l'alimentation insuffisante, il peut ainsi se créer un *régime de nutrition ralentie, différent par son bilan total du régime de l'homme alimenté normalement, ou soumis à l'inanition aiguë.*

§ II. — Mode de répartition de la dépense

Dans *l'inanition partielle expérimentale*, c'est-à-dire *brusquement installée*, les choses se passent comme le font prévoir les observations relatées plus haut sur l'inanition absolue. L'organisme complète la ration insuffisante qui lui est fournie en s'adressant d'abord à ses réserves de graisses, et secondairement à ses réserves d'albumine, la quantité d'albumine sacrifiée étant, là encore, d'autant plus faible que l'organisme est plus riche en réserves graisseuses. Ainsi, dans une expérience de Miura (faite sous la direction de C. von Noorden) sur un sujet maigre, en état d'équilibre azoté et vivant avec une ration de 1.955 calories, soit 41,6 calories par kilogramme, on provoque pendant 3 jours, par la suppression d'une certaine quantité d'hydrocarbonés, un déficit quotidien de 462 calories, soit 29 p. 100 de l'apport total. L'observation montre que l'organisme a couvert ce déficit dans la proportion de 17 p. 100 par l'albumine et de 83 p. 100 par la graisse empruntée à ses tissus. Au contraire, chez une jeune fille de 25 ans, à réserves graisseuses abondantes, mais non exagérées, un déficit presque égal

(1) Ainsi von Rechemberg a vu, dans des conditions d'existence qui sont intermédiaires entre celles de la grande ville et celles de la campagne, une famille de tisserands avec 3 enfants, d'un âge total de 22 ans, vivre avec une alimentation fournissant, en 24 heures, 8.000 calories nettes, et coûtant annuellement 473 francs. Les dépenses totales de la famille ne s'élevaient qu'à 703 francs et permettaient une existence assurément très étroite, mais pourtant supérieure à l'état de misère, à cette condition toutefois, que la femme ne fût pas distraite de ses devoirs de ménagère par une occupation extérieure continue. Bien entendu, cette alimentation ne suffisait qu'à un travail mécanique exigeant peu d'efforts, et à l'entretien d'organismes affaiblis et d'aspect peu vigoureux (von Rechenberg, *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 380).

(30 p. 100) dans l'apport total de calories, provoqué également par la suppression d'une partie des hydrocarbonés, fut couvert pour 8,9 p. 100 du déficit, par l'albumine et pour 91,1 p. 100 par la graisse sacrifiée par l'organisme (C. von Noorden).

Nous donnons, dans le tableau ci-après, en même temps que les caractéristiques des 2 expériences que l'on vieut de citer, les résultats d'un autre essai de Miura et de 2 essais de Lusk (1).

AUTEURS	AZOTE de la RATION	APPORT TOTAL DE CALORIES		DIMINUTION RELATIVE de l'apport total de calories (en centièmes)	L'ORGANISME A COUVERT LE DÉFICIT EN SACRIFIANT:	
		avant la suppression d'une partie des hydrocarbonés	après la suppression d'une partie des hydrocarbonés		ALBUMINE (en calories et en centièmes du déficit)	GRAISSES (en calories et en centièmes du déficit)
	gr.					
Lusk......	20,549	2.536	1.115	56	12,9	87,1
Lusk.......	9,23	2.182	6.68	70	6,9	93,1
Miura......	7,28	1.820	1.361	25	12,6	87,4
Miura......	15,782	1.955	1.495	29	17,0	83,0
Von Noorden	14,62	2.085	1.490	30	8,0	91,1

On voit donc que, dans l'inanition partielle brusque, comme dans le jeûne total, c'est la graisse fournie par l'organisme qui comble la presque totalité du déficit, et que l'albumine corporelle est d'autant plus épargnée que les réserves graisseuses sont plus abondantes.

Lorsque le déficit provoqué par la suppression d'une partie des hydrates de carbone est médiocre et ne dépasse pas 10 à 15 p. 100 de l'apport total des calories, on constate que l'excrétion d'azote reste la même qu'auparavant, en d'autres termes que l'économie ne fait appel qu'à ses réserves de graisses. C'est le cas de l'expérience de Krummacher (2), citée à la p. 473. Ajoutons ici que, lorsqu'avec la même ration le sujet se mit à exécuter des travaux mécaniques considérables (ascension de montagnes), il s'ajouta au déficit antérieur de 615 calories, un nouveau déficit d'au moins 1,200 calories (3). Cette fois, l'équilibre azoté fut rompu, au détriment de l'organisme bien entendu, c'est-à-dire qu'en sus d'une certaine quantité de graisse, l'organisme dût sacrifier encore une petite quantité d'albumine (4).

(1) Lusk, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXVII, p. 468, 1891. — Pour le travail de Miura, voy. C. von Noorden, *Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel;* Berlin, 1892, 1er fascicule, p. 9.

(2) Krummacher, *Dissert;* Bonn., 1890.

(3) Krummacher n'évalue ce déficit qu'à 378 calories, mais C. von Noorden a montré que, dans les conditions où s'est placé Krummacher, il faut compter un surcroît de dépense d'au moins 1.200 calories (C. von Noorden, *Path. d. Stoffwechsels*, p. 125).

(4) Notons que c'est dans ces cas de déficit dans l'apport total de calories que le travail mécanique semble agir sur la désassimilation azotée. Mais on saisit immédiatement

Dans les expériences précitées, le déficit de calories est provoqué par suppression d'une partie des hydrocarbonés. On ne sait pas comment les choses se passent lorsqu'il y a soustraction d'une partie des graisses. L'organisme couvre-t-il le déficit en sacrifiant les mêmes proportions d'albumine et de graisse ? Les expériences manquent encore sur ce point.

Lorsque l'alimentation insuffisante est *chronique*, le déficit de calories est encore couvert par les mêmes procédés, mais avec cette différence que l'économie administre ses réserves en albumine avec une parcimonie encore plus grande. Ce qui le démontre, c'est la faiblesse des excrétions d'azote, que l'on constate, lorsqu'on fait succéder le jeûne total à une alimentation insuffisante établie depuis quelque temps. Dans ce cas, l'homme adulte, au lieu de perdre comme dans l'inanition aiguë et brusque, en tout 10 à 11 grammes d'azote par jour, ou $0^{gr},15$ à $0^{gr},23$ d'azote par kilogramme et par jour, n'en élimine que 5 à 6 grammes ou $0^{gr},1$ par kilogramme, et la femme n'en donne que 3 à 4 grammes par jour, ou $0^{gr},1$ par kilogramme.

On voit donc que l'organisme, soumis à une alimentation insuffisante, administre, avec beaucoup plus de parcimonie encore qu'à l'état d'inanition aiguë, les ressources d'albumine dont il dispose. On verra dans un instant la contrepartie de ce fait, dans l'extraordinaire énergie avec laquelle l'économie retient et fixe l'albumine, lorsque s'opère le retour à l'alimentation normale, énergie si pénétrante que les règles ordinaires de la fixation d'azote chez l'homme sain s'en trouvent comme brisées (voy. p. 516).

Il est difficile de donner des chiffres exacts touchant la répartition de la dépense totale de calories entre les graisses et l'albumine. Les observations sont encore trop peu nombreuses. Il serait cependant intéressant d'être renseigné exactement sur ce point. Beaucoup d'états pathologiques sont caractérisés par une désassimilation azotée exagérée, comme si l'organisme était inondé de corps toxiques produisant, à la manière du phosphore (voy. p. 489) une fonte protoplasmique exagérée. Ce phénomène s'observe, par exemple, dans certaines formes d'anémie. Mais il est clair que l'étude de la nutrition dans ces cas pathologiques exige absolument la connaissance préalable des échanges nutritifs dans l'inanition partielle pure et simple, puisque, dans les affections en question, l'alimentation insuffisante surajoute presque toujours ses effets à ceux de l'agent pathogène.

Notons seulement que, d'après C. von Noorden, la dépense totale de calories serait couverte, dans l'inanition partielle, pour 15 p. 100 environ par l'albumine pour 85 p. 100 environ pour les graisses.

que cette action est indirecte et que c'est à tort que l'on conclurait d'une telle expérience que le travail mécanique consomme des albumines. En réalité, le muscle travaille avec des hydrocarbonés.

§ III. — L'inanition partielle thérapeutique. — Les cures d'amaigrissement

L'alimentation insuffisante est fréquemment employée par les médecins pour combattre et diminuer l'obésité, et les rations adoptées à cet effet sont caractérisées :

1° Par l'insuffisance du nombre total de calories mises à la disposition de l'organisme ;

2° Par la prédominance de l'albumine vis-à-vis des aliments ternaires.

Voici d'ailleurs la composition moyenne des rations employées dans les cures de Banting, d'Oertel et d'Ebstein (1).

	ALBUMINE	GRAISSE	HYDROCARBONÉS	CALORIES FOURNIES
Bauting	172	8	81	1.112
Oertel	156-170	25-45	75-120	1.180-1.608
Ebstein.........	102	85	47	1.401

L'apport total de calories est évidemment insuffisant, mais le déficit ne peut être calculé qu'approximativement. On a vu que Rubner estime à 34,9 calories (nettes), par kilogramme, la dépense quotidienne d'un adulte fournissant un travail mécanique d'intensité moyenne. Mais la détermination de Rubner a porté sur des individus normaux et non point sur des obèses, chez lesquels le poids total est augmenté par un poids mort de masses graisseuses, et dont le besoin de calories par kilogramme est évidemment moindre. Ainsi, dans les expériences qu'il a faites sur lui-même et dont il va être question plus loin, Dapper a fixé son besoin total à 28 calories (nettes) par kilogramme pour un organisme obèse de 100 kilogrammes (âge : 29 ans; taille : $1^{m},68$). La dépense en 24 heures était donc, dans l'espèce de 2.800 calories, dont la moitié tout au plus eut été fournie par l'un des trois régimes que l'on vient de citer.

Il résulte de là que l'organisme fournit aux dépens de ses propres tissus le complément de calories nécessaires (voy. p. 491), et l'on compte que ce prélèvement portera principalement sur les surcharges graisseuses qui encombrent l'organisme. Mais on peut se demander si l'économie ne perd pas, en même temps, d'une manière constante, de l'albumine.

L'expérimentation physiologique apprend, à la vérité, que cette perte est d'autant moindre que l'organisme dispose de réserves graisseuses plus abondantes, ainsi que le démontrent notamment les deux expériences si intéressantes citées à la p. 491. On peut donc espérer que chez des individus *très gras*, et qui reçoivent, d'autre part, une alimentation *très riche en albumine*, la perte d'azote pourra être évitée.

(1) Œrtel, *Allgemeine Therap. der Kreislaufstörungen*, 1891, 4e édit., p. 139.

En est-il vraiment ainsi? Cliniquement, les bons résultats d'une cure d'amaigrissement se mesurent à cette double constatation, à savoir que l'on a obtenu une perte de poids notable et l'affaissement des masses graisseuses, tout en conservant au sujet une résistance musculaire suffisante, ce qui indique la foute des tissus a épargné les parties nobles, c'est-à-dire les masses albumineuses. Si de tels résultats sont obtenus assez souvent, on sait aussi, d'autre part, combien sont fréquents les cas où la cure d'amaigrissement provoque des accidents grave et une déchéance organique rapide. Aussi tous les auteurs sont-ils d'accord pour recommander des régimes qui, *tout en provoquant par leur insuffisance la consommation progressive des réserves graisseuses, soient cependant tels qu'ils maintiennent l'organisme en état d'équilibre azoté.*

D'après C. von Noorden, on emploie beaucoup en Allemagne la méthode de Kisch, qui consiste à éprouver de temps en temps la puissance musculaire de l'obèse, à l'aide du dynamomètre et à s'assurer ainsi si la cure doit être ralentie ou accentuée. Ce procédé peut fournir assurément des indications utiles dans la pratique, mais il est insuffisant pour trancher le problème physiologique qui est posé par les cures d'amaigrissement et qui ne peut évidemment être abordé que par l'étude directe des échanges nutritifs.

Or, dans cette question tant agitée, les essais précis sont extrêmement rares. Si l'on écarte les expériences de Herschfeld (1) auxquelles on peut adresser de sérieuses critiques (2), il ne reste qu'une série d'essais exécutés par lui-même par Dapper (*loc. cit*), sous la direction de C. von Noorden.

Dans une première période de 8 jours, le sujet reçut une ration quotidienne contenant, en moyenne, 108gr,4 d'albumine avec un apport total moyen de 1.530 calories. La perte de poids fut de 3kgr,2 (3), et la perte d'albumine des tissus, de 58gr,7.

Dans le but de modifier ce premier résultat peu favorable, l'apport d'albumine fut porté jusqu'à 127gr,3, en même temps que l'on diminuait proportionnellement la quantité d'hydrates de carbone (4). Pendant les 12 jours qui suivirent, et avec un apport total, qui s'élevait, en moyenne, à 1.466 calories par jour (15,6 calories par kilogramme ; poids moyen 95kgr,05), on observa une perte de poids totale de 27kgr,7, avec une *fixation quotidienne* de 5gr,17 d'*albumine* en moyenne (5).

Dans une autre série, l'apport azoté quotidien fut porté à 153-187 grammes, avec 1.821 calories en tout (18,9 calories par kilogramme), avec cette différence que la ration était un peu plus riche en graisses et un peu moins riche en hydro-

(1) Hirschfeld, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XXV, p. 142, 1895.

(2) Voy. Dapper, *Ueber den Stoffwechsel bei Entfettungscuren*, in *von Noorden's Beiträge zu Lehre vom Stoffwechsel*, 2e fascicule, p. 65.

(3) Le calcul montre qu'une partie de cette diminution est représentée, comme on pouvait s'y attendre, par une perte d'eau et de sels minéraux.

(4) Les aliments ternaires étaient représentés, en moyenne, par 36 grammes d'hydrocarbonés (de 23 à 61 grammes), et par 60 à 65 grammes de graisses.

(5) Ce chiffre est une moyenne obtenue en divisant par le nombre de jours la somme algébrique des gains ou pertes d'albumine observés pendant la période. Durant les premiers jours, il y a toujours une perte d'azote ; ce n'est qu'au bout d'un certain temps que la fixation d'azote prend le dessus.

carbonés. Le résultat fut le même. Il y eut une perte de poids sensible accompagnée certainement, comme dans le cas précédent, d'une fonte graisseuse notable, mais *avec gain simultané d'un peu d'albumine.*

Par ces essais, il est, pour la première fois, démontré que l'*on peut obtenir, par le moyen de rations insuffisantes un amaigrissement avec usure des graisses, sans qu'il y ait en même temps perte d'albumine corporelle.* Mais cette unique expérience est loin de fournir à la thérapeutique de l'obésité une base suffisante. Outre qu'elle gagnerait à être multipliée sous cette forme, il conviendrait d'étudier l'action du travail mécanique (marche poussée jusqu'à la fatigue, ascensions), des bains chauds, des eaux salines, etc. (C. von Noorden).

CHAPITRE V

L'ALIMENTATION SURABONDANTE

Une ration, qui suffit pour couvrir le besoin d'albumine et le besoin total de calories, devient surabondante lorsqu'on l'additionne d'un surplus de l'un des trois aliments, graisse ou hydrate de carbone. Comme l'organisme ne fait pas de consommation de luxe (voy. p. 452), il réalise évidemment, de ce chef, une économie. Sur quelle catégorie alimentaire porte cette économie selon la composition de la ration, tel est le problème qui doit être examiné ici. Mais, auparavant, il est nécessaire d'exposer deux ordres de phénomènes dont la connaissance préalable est indispensable à l'étude de l'alimentation surabondante.

Le premier a trait à l'aliment azoté qui, dans les phénomènes de désassimilation, se comporte d'une manière toute spéciale, résumée dans la loi classique de l'*équilibre azoté*.

Le second comprend les *phénomènes de transformations réciproques des aliments.* L'organisme, qui reçoit, par exemple, un surplus de sucre, le transforme le plus souvent en graisse et le met en réserve dans cet état. On comprend donc aisément qu'avant d'aborder l'étude de l'alimentation surabondante, il est nécessaire de connaître la nature et l'étendue des transformations que l'organisme est apte à accomplir dans cette direction. On étudiera donc ce qui suit :

1° La loi physiologique de l'équilibre azoté ;

2° Les transformations réciproques des aliments simples;

3° Les divers cas de l'alimentation surabondante.

§ I. — La loi physiologique de l'équilibre azoté

Il a été fréquemment question, dans ce qui précède, d'un organisme en état d'équilibre azoté, c'est-à-dire éliminant par l'urine et les excréments une quantité d'azote égale à celle qu'apportent les ingesta. Avant d'aborder l'étude de

l'alimentation surabondante, il est nécessaire de mieux préciser d'abord les conditions de ce phénomène.

Cet équilibre azoté peut être obtenu pour des apports d'albumine extrêmement variables, et l'on touche ici à une loi physiologique fondamentale dans l'étude de la nutrition, et qui est la suivante : *L'organisme tend à adapter toujours sa désassimilation azotée à la grandeur de l'apport azoté alimentaire.* Étudions ce phénomène d'abord en lui-même, puis au point de vue des déductions de physiologie normale ou pathologique qu'il comporte.

Montrons d'abord que *la quantité d'albumine détruite, c'est-à-dire d'azote (ou d'urée) excrétée, augmente ou diminue (entre certaines limites), avec la quantité d'albumine ingérée.*

Une telle adaptation de l'excrétion azotée à la grandeur de l'apport azoté alimentaire se reconnaît immédiatement dans un fait observé depuis longtemps, à savoir la variation de la quantité d'azote total ou d'urée de l'urine, selon la nature de l'alimentation. Ainsi, Lehmann (1) a trouvé chez lui-même :

		grammes.	
Pour une alimentation	fortement azotée (32 œufs)	53,20	d'urée.
—	mixte..................	32,50	—
—	végétale................	22,48	—
—	exempte d'azote.........	15,41	—

C'est surtout chez le carnivore que cette adaptation apparaît clairement, bien qu'on l'observe également chez l'herbivore. Voici, par exemple, les quantités d'urée excrétées par un chien dont la ration de viande est successivement portée de 176 à 2.660 grammes (2).

QUANTITÉ DE VIANDE INGÉRÉE PAR JOUR	QUANTITÉ D'URÉE EXCRÉTÉE PAR JOUR	QUANTITÉ DE VIANDE INGÉRÉE PAR JOUR	QUANTITÉ D'URÉE EXCRÉTÉE PAR JOUR
gr.	gr.	gr.	gr.
176	27	1.200	88
300	32	1.500	106
480	35	1.800	128
500	40	1.900	139
600	49	2.000	144
800	56	2.200	154
900	68	2.500	173
1000	77	2.660	181

Cette adaptation a des limites, mais très largement espacées; en d'autres termes, *la marge de la désassimilation azotée est énorme.* Nous connaissons déjà la limite inférieure; la quantité d'albumine ingérée par kilogramme de poids vif et en

(1) Lehmann, *Journ. f. pract. Chem.*, t. XXV, p. 22, et t. XXVII, p. 257.
(2) Voit, *Zeitschrift f. Biol.*, t. III, p. 5, 1867.

24 heures a pu être abaissée jusqu'à 0gr,78, 0gr,60 et même 0gr,42, sans que les dépenses d'azote aient dépassé les recettes (voy. p. 459). Quant à la limite supérieure, elle est pratiquement imposée par la résistance des organes digestifs. Il est rare que, dans les rations librement choisies, la quantité d'albumine atteigne en tout 200 grammes en 24 heures. De plus fortes rations de viande provoquent le dégoût et ne sont plus qu'incomplètement digérées (1). Entre ces deux limites, qui pour un homme de 70 kilogrammes se trouvent donc respectivement à 70 et 200 grammes d'albumine environ, *l'équilibre azoté peut être obtenu avec toutes les quantités intermédiaires d'albumine*. Il suffit que les aliments ternaires graisses et hydrocarbonés, apportent le complément de calories nécessaires, pour que l'organisme équilibre ses recettes et ses dépenses d'azote tout aussi bien avec 70 qu'avec 200 grammes d'albumine.

Il y a plus. *L'organisme tend vers l'équilibre azoté, même lorsqu'on ajoute un surcroît d'albumine à une ration à la fois suffisante pour l'équilibre azoté et pour l'équilique thermique total.*

Précisons bien ce phénomène, qui est d'une importance capitale dans la physiologie de la nutrition. Voilà un organisme dont la ration couvre exactement le besoin total de calories et qui équilibre ses dépenses et ses recettes d'azote. On lui donne un surplus d'albumine. Puisque l'organisme ne fait pas de consommation de luxe (voy. p. 452), il semble, de prime abord, que ce surplus doive être économisé et mis en réserve. Il n'en est rien. En fait, bien que la ration soit surabondante en albumine, ce n'est point l'albumine qui est économisée. Elle est détruite tout entière. *Le surplus d'aliments azotés introduits a donc simplement éliminé du champ des destructions organiques une certaine quantité d'aliments ternaires.* On verra plus loin que l'économie ainsi réalisée porte surtout sur les graisses (2).

On voit donc, dès à présent, que, chez l'homme, le cas d'une ration surabondante en albumine ne se présentera pas, à proprement parler, à l'étude (voy. plus loin, p. 507). Chez le chien, les choses se passent un peu différemment. Ici, le tube digestif est capable de maîtriser non seulement la ration de viande suffisante pour couvrir à elle seule le besoin total de calories, mais encore un surplus notable. Aussi arrive-t-il un moment où la désassimilation azotée ne parvient plus à se hausser jusqu'au niveau des apports azotés, ce qui veut dire qu'à ce

(1) Cependant Ranke a pu obtenir l'ingestion de 1.832 grammes de viande de bœuf maigre, contenant 62gr,29 d'azote, soit donc 389 grammes d'albumine. Ajoutons, pour compléter la relation de cette curieuse expérience, que les excréments contenaient seulement 3gr,29 d'azote, et l'urine 44gr,93. Il y avait donc eu fixation de 18gr,1 d'azote ou 113 grammes d'albumine, mais avec perte simultanée de 16gr,04 de carbone, ce qui veut dire que l'organisme a dû sacrifier encore de la graisse pour parfaire la somme totale de calories nécessaire (Ranke, *Die Ernährung der Menschen*, Munich, 1876, p. 224 ; Kœnig, *op. cit.*, p. 117).

(2) Il semble presque ressortir de ces faits qu'une fixation d'albumine n'est jamais possible, puisque l'organisme tend toujours à détruire autant d'albumine qu'il en reçoit. Mais on va montrer dans un instant que l'équilibre azoté met toujours un certain temps à s'établir. Or, pendant que l'organisme tend vers cet état, il peut y avoir gain d'albumine (voy. p. 509 et 516). Il convenait, ce semble, d'ajouter dès à présent cette remarque.

moment il y a gain d'albumine. C'est le cas des deux dernières expériences du second tableau de la page 501.

Ajoutons, enfin, que *l'établissement de l'équilibre n'est pas immédiat*. Il exige, pour être réalisé, un laps de temps de plusieurs jours pendant lesquels l'alimentation des jours précédents et l'état organique qui en est résulté font encore sentir leur influence. Les expériences suivantes de Voit montrent clairement comment se traduit cette influence (1). On a conservé, dans ces tableaux, le mode de calcul de Voit, qui exprime les gains ou les pertes d'azote de l'organisme en poids de viande, de chair musculaire. Celle-ci contenant, en moyenne, 3gr,4 d'azote p. 100, à l'état humide, chaque perte ou gain de 3gr,4 d'azote peut être exprimé par la perte ou le gain de 100 grammes de « chair musculaire » ou de « viande ».

Le tableau suivant rend compte de deux expériences sur le chien, faites en partant de l'état d'inanition. Les poids de viande sont exprimés en grammes. Les pertes de l'organisme (3e colonne) sont affectées du signe —, et les gains du signe +. Chaque ligne horizontale correspond à une journée.

POIDS DE VIANDE CONSOMMÉE	POIDS DE VIANDE DÉTRUITE	PERTES OU GAINS DE VIANDE de l'organisme
0	223	— 223
0	190	— 190
300	379	— 79
600	665	— 65
900	941	— 41
1.200	1.180	+ 20
1.500	1.446	+ 54
0	190	— 190
250	341	— 91
350	411	— 61
400	454	— 54
450	471	— 21
480	492	— 12

Évidemment, pendant les 2 jours d'inanition (première expérience), l'animal a vécu en empruntant à ses tissus respectivement 223 et 190 grammes d'albumine, plus une certaine quantité de graisse. Et pourtant, lorsqu'au troisième jour on lui donne 300 grammes de viande, c'est-à-dire plus qu'il n'en prélevait sur ses tissus, cette quantité ne lui suffit pas; il en détruit 379. Lorsqu'au quatrième jour on en donne 600, il en détruit 665, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'enfin, au sixième jour, la perte d'azote se transforme en un gain, c'est-à-dire que l'organisme passe par l'état d'équilibre pour arriver finalement à l'état de bénéfice. De même, à la fin de la deuxième expérience, l'organisme arrive au sixième jour à ne plus perdre que 12 grammes de viande, soit donc seulement 0gr,40 d'azote, ce qui pratiquement représente l'état d'équilibre.

(1) Voit, *Physiol. d. allg. Stoffwechsels u. d. Ernährung.*, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. VI, Ire partie; Leipzig, 1881, p. 106.

On voit donc que l'organisme ne réalise l'état d'équilibre qu'au bout d'un certain nombre de jours. Ou peut objecter, il est vrai, que, dans les expériences précitées, l'on est parti de l'état d'inanition, ce qui implique que l'orgauisme avait des réserves considérables à refaire. Mais l'expérieuce montre que l'adaptation de l'orgauisme a le même caractère progressif, si l'on part de l'état d'alimentation, en prenant une ration d'albumine supérieure ou inférieure à la ration des jours précédents. C'est ce qui ressort clairement des deux expériences que voici de Voit. Dans la première, un chien qui avait reçu quotidiennemeu 500 grammes de viande est mis à une ration de 1.500 grammes. Dans la seconde, un chien qui avait reçu quotidiennement 1.500 grammes est mis à une ration de 500 grammes.

JOURS	I QUANTITÉ DE VIANDE DÉTRUITE POUR UN APPORT QUOTIDIEN de 1.500 grammes de viande (apport antérieur : 500 grammes)	II QUANTITÉ DE VIANDE DÉTRUITE POUR UN APPORT QUOTIDIEN de 1.000 grammes (apport antérieur : 1.500 grammes)
1	1.222	1.153
2	1.310	1.086
3	1.390	1.088
4	1.410	1.080
5	1.440	1.027
6	1.450	—
7	1.500	—

On voit que, dans les deux cas, l'organisme a mis un certain nombre de jours pour s'adapter au nouvel apport azoté. Ou remarquera que, dans le second cas, bien que la ration de 1000 grammes fut suffisante pour obtenir l'équilibre azoté, cette ration, s'est, tout d'abord trouvée insuffisante, parce que l'organisme sortait d'une période où la ration quotidienne d'albumine avait été beaucoup plus forte (1.500 grammes). Il résulte de là qu'une même ration de viande peut, chez un même animal, provoquer une perte ou une fixation d'azote, selon le taux de la ration des jours précédents.

C'est ce que montre très clairement le tableau ci-après qui résume une série d'expérieuces de Voit.

RATION ANTÉRIEURE	RATION ACTUELLE (en grammes de viande)	POIDS DE VIANDE DÉTRUIT par l'organisme (grammes)	PERTES OU GAINS DE VIANDE faits par l'organisme (grammes)
2.000 grammes de viande.......	1.500	1.599	— 99
1.500 — —	1.500	1.467	— 33
Inanition..........	1.500	1.267	+ 233
Ration pauvre en albumine.....	1.500	1.186	+ 314

On voit donc qu'une même ration de 1.500 grammes de viande a produit chez

le même animal, dans un cas, une perte de 99 grammes et, dans un autre, un gain de 314 grammes de viande.

Citons maintenant quelques exemples relatifs à l'homme, et que nous empruntons à C. von Noorden (1).

Une jeune fille de 20 ans, pesant 58 kilogrammes, maintenue au lit, reçoit régulièrement par jour 106 grammes d'albumine, 171 grammes de graisse et 200 grammes d'hydrates de carbone, soit environ 33 calories par kilogramme. Les excréments conteuaient par jour 0gr,92 d'azote. La ration renfermaut 16gr,95 d'azote, il y a donc uue résorption quotidienue de 16gr,02 d'azote, soit donc 100gr,1 d'albumine. Voici quelles furent les excrétions et la balauce qui en résulte.

JOURS	AZOTE DE L'URINE	ALBUMINE DÉTRUITE	AZOTE FIXÉ OU PERDU
	grammes	grammes	grammes
1	18,2	113,7	— 2,18
2	17,0	106,2	— 0,98
3	15,8	98,7	+ 0,22
4	16,0	109,0	+ 0,02
5	15,7	98,1	+ 0,32

Bien que l'apport total de calories et l'apport d'albumine fussent largement suffisants (33 calories par kilogramme pour uue personne maiutenue au lit, et près de 2 grammes d'albumine brute par kilogramme), l'organisme s'est trouvé en perte d'azote pendant les 2 premiers jours, ce qui tient à ce fait que, les jours précédents, l'alimentation avait été prise, en vue d'une autre expérience, très riche en azote (20 grammes d'azote = 125 grammes d'albumiue par jour). Mais, dès le troisième jour, l'équilibre azoté est rétabli à de faibles différences (près de 0,002 à 0gr, 32 d'azote).

Dans l'expérience suivante, l'adaptation s'est opérée en sens inverse. La même personne que dans l'expérience précédente a reçu une ration valant, d'une manière constante, 35 calories par kilogramme et en 24 heures, mais dans laquelle la quautité d'albumiue fut brusquemeut augmentée à partir du troisième jour.

JOURS	APPORTS D'AZOTE	AZOTE DES EXCRÉMENTS	AZOTE DE L'URINE	GAINS OU PERTES D'AZOTE
	grammes	grammes	grammes	grammes
1	14,4	0,70	13,6	+ 0,1
2	14,4	0,70	13,8	— 0,1
3	14,4	0,70	13,6	+ 0,1
4	20,96	0,82	16,8	+ 3,34
5	20,96	0,82	18,2	+ 1,94
6	20,96	0,82	19,5	+ 0,68
7	20,96	0,82	20,0	+ 0,14

(1) C. von Noorden, *Lehrb. d. Path. d. Stoffwechsels*, p. 111 et 112.

L'organisme se trouvait donc, avec 14gr,4 d'azote ingéré, en état d'équilibre azoté. Au quatrième jour, l'équilibre azoté est rompu en faveur de l'économie, mais ces grains d'azote vont en diminuant, et au septième jour, à une faible différence près (0gr,14 d'azote) l'équilibre azoté se trouve rétabli, l'organisme ayant haussé sa désassimilation azotée jusqu'au niveau du nouvel apport azoté alimentaire.

Ainsi, d'une part l'état antérieur influe toujours sur la grandeur de la désassimilation azotée, mais si l'on maintient pendant quelques jours un apport azoté constant, l'organisme tend, d'autre part, à adapter ses dépenses d'azote à ce nouvel état de choses. Il suit de là que, si l'on fait varier, chaque jour, la ration d'albumine, ces deux facteurs font sentir leur action en même temps, et le résultat final sera que l'excrétion azotée sera variable d'un jour à l'autre, mais que pour un nombre suffisant de jours, on constatera que le total des recettes en azote équilibre sensiblement le total des dépenses.

Exemple : Une jeune fille de 23 ans reçoit une alimentation sensiblement constante ; seule la ration de viande varie entre 30 et 150 grammes par jour. Le résultat est le suivant (C. von Noorden) :

JOURS	APPORTS D'AZOTE	AZOTE DES FÈCES	AZOTE DE L'URINE	GAINS OU PERTES D'AZOTE
	grammes	grammes	grammes	grammes
1	15,8	1,08	13,4	+1,32
2	15,7	1,08	14,2	+0,42
3	12,3	1,08	12,3	—1,08
4	12,3	1,08	10,8	+0,42
5	15,9	1,08	12,9	+1,92
6	12,3	1,08	12,0	— 0,78
En tout :	84,3	82,08		+2,22

Le résultat final, en dépit de quelques journées marquées par une perte, a donc été un bénéfice de 2gr,22 d'azote.

Ces expériences montrent clairement que la balance des recettes et des dépenses d'azote pour une seule journée ne suffit pas pour qu'on puisse affirmer qu'une alimentation moyenne donnée assure ou non l'équilibre azoté. Les oscillations inévitables des apports azotés de toute alimentation courante exigent que l'observation porte sur plusieurs jours, ainsi que le démontre très bien cette dernière expérience.

Dans ce qui précède, deux phénomènes physiologiques doivent attirer surtout notre attention.

Le premier consiste dans ce fait que chez un individu adulte, pris à l'état d'entretien, *l'apport d'un surplus d'aliment azoté ne provoque une fixation d'albumine que pendant le court laps de temps dont l'organisme a besoin pour rétablir l'équilibre azoté*. On touche ici à l'un des problèmes les plus importants de la physiologie de la nutrition. Comment peut-on, par une alimentation convenable, forcer l'orga-

nisme à fixer de l'albumine ? Nous pouvons dès à présent faire à cette question une première réponse, qui est celle que nous soulignons ci-dessus. La question sera reprise plus loin.

De ce fait découle immédiatement une autre conséquence qui a trait à la physiologie des produits de dénutrition et qui nous place au seuil même du problème des auto-intoxications.

Lorsqu'on fournit en sus d'une ration d'entretien, dans laquelle l'albumine est au taux minimum (1), une certaine quantité de graisse ou de sucre, l'organisme ne détruit pas ce surplus qui est retenu sous la forme de réserves graisseuses (voy. p. 507). La destruction des aliments ternaires est donc limitée par l'organisme lui-même qui l'arrête sitôt que le besoin total de calories est couvert. On a vu qu'il n'en va pas de même pour les albumines, et que la marge de la désassimilation azotée est énorme, puisqu'elle va de 70 à 200 grammes d'albumine environ (p. 499). L'excrétion azotée pourra donc varier, *la dépense totale de calories restant la même*, entre 24 grammes et 68gr,5 d'urée (en transformation tout l'azote de l'albumine en urée) !

A priori, on conçoit que deux organismes, vivant sous le même régime quant à la dépense totale des calories mais placées quant à la consommation des albumines aux deux extrêmes que l'on vient de définir, devront se trouver, surtout à la longue, dans des conditions de nutrition générale différentes. Tout au moins peut-on dire que l'organisme doit-être plus vulnérable, plus près de certains accidents pathologiques dans le cas de la consommation maxima d'albumine, que s'il reste dans le voisinage de la limite inférieure. C'est du moins ce que nous apprend la pathologie et en particulier l'observation clinique cent fois répétée des conditions qui déterminent la genèse de la goutte par exemple. Mais les phénomènes pathologiques sont si complexes, les lésions une fois créées, intervenant à leur tour comme cause, rendent si difficile la délimitation des troubles primitifs, que l'on souhaiterait de suivre la voie inverse et d'appeler au contraire l'analyse physiologique au secours de la clinique. Physiologiquement le problème se pose le plus simplement de la manière que voici. Un organisme reçoit une ration qui suffit au besoin total de calories, mais où la dose d'albumine est portée au taux maximum toléré par le tube digestif. Résultera-t-il, à la lougue de ce fait seul, une modification quelconque dans les échanges nutritifs.

La seule qui soit certaine est celle qui a trait à la quantité des déchets produit, par la désagrégation des albumines. N'en citons ici qu'un exemple. Il est clair que la masse des acides dont l'organisme devra assurer la saturatiou se trouvera considérablement augmentée, et l'on a expliqué ailleurs, à propos du mécanisme de cette saturatiou, les dangers auxquels l'économie doit parer de ce côté (2). L'augmentation des autres déchets azotés peut-elle aussi créer une imminence morbide, et par quel mécanisme ? C'est ce que l'on ne conçoit pas bien clairement. Ou peut supposer, par exemple, que l'acique urique, s'il est aug-

(1) Voy., p. 507 pourquoi cette restriction est nécessaire. Le surplus d'aliments ternaires fourni n'est *entièrement* économisé que lorqu'il n'y a plus épargne d'albumine.
(2) Voy., au début de cet ouvrage, *Les Aliments*, p. 156.

menté en quantité aura une tendance à passer à l'état insoluble, sur tout dans un organisme qui n'assure qu'avec peine la saturation de ses produits acides. Mais ce sont là, il faut bien l'avouer, de simples vues de l'esprit, et il convient d'user sous ce rapport d'une grande réserve. Ainsi il semblait certain, *a priori*, que la toxicité de l'urine dût augmenter, au moins dans une certaine mesure, avec la grandeur de l'apport azoté. Tout au contraire, Lapicque et Marette ont trouvé que cette toxicité n'est pas influencée par les variations de quantité de l'albumine alimentaire (1). Sur plus d'un autre point encore, les résultats apportés par ces observateurs sont tout à fait inattendus.

En ce qui concerne la nature des déchets azotés, la même réserve s'impose. On peut supposer que, dans un organisme constamment inondé de grandes quantités de matériaux azotés, la désassimilation finit par s'opérer suivant un autre processus, qu'elle devient incomplète et donne naissance à des produits anormaux, et, sans doute, toxiques.

Mais, à ne tenir compte ici que de l'expérimentation physiologique, il faut reconnaître que ce ne sont là encore que des vues de l'esprit. Notons seulement que l'on ne saurait invoquer comme cause pathologique une disproportion entre la quantité d'albumine à brûler et la quantité d'oxygène disponible, puisque les recherches modernes ont montré que le courant d'oxygène qui baigne les tissus est très largement établi et grandement supérieur aux besoins de l'organisme (2).

Quant aux arguments que l'on peut tirer de l'étude des affections à nutrition retardante, leur discussion nous entraînerait trop en dehors du cadre de cette étude physiologique.

§ II. — Les transformations réciproques des aliments.

On a admis pendant longtemps que les animaux adaptent purement et simplement à leurs tissus les matériaux organiques, albumines, graisses, etc., qui leur sont fournis par le règne végétal. Il est, au contraire, démontré aujourd'hui, qu'ils peuvent transformer profondément ces matériaux par un travail chimique dont on ne soupçonnait pas autrefois l'importance. De telles transformations

(1) Il importerait, sans doute, dans ces expériences de constater toujours si le besoin d'albumine est entièrement couvert par la ration, ou si au contraire, l'organisme a dû fournir sur ses tissus un complément d'aliment azoté. Il est probable que, pour une même quantité totale d'albumine détruite, la toxicité n'est pas la même dans les deux cas. Les faits cités en note à la page 474, relativement à l'acétonurie et à la diacéturie, démontrent tout au moins que la question doit être posée. On sait au surplus que dans les affections telles que le diabète, où l'organisme est inondé à certains moments de quantités colossales d'acides anormaux (de 50 à 90 grammes d'acide β-oxybutyrique dans l'urine des 24 heures), cette intoxication acide marche parallèlement avec les pertes d'azote (et non avec les pertes de sucre), et apparaît nettement comme étant liée à une fonte rapide et anormale des protoplasmes cellulaires. Tous ces faits paraissent bien indiquer que l'albumine alimentaire et l'albumine des tissus n'ont pas, ou n'ont pas toujours la même signification, quant à la nature et à la valeur physiologique de leurs déchets.

(2) Voy. p. 363, 375, 376.

s'opèrent probablement par des décompositions suivies immédiatement de synthèses assez profondes, mais sur la nature desquelles on ne peut faire encore que des hypothèses.

Rappelons seulement que la constatation de ces faits n'est nullement en contradiction avec ce qui a été dit au début de cet ouvrage sur l'origine de l'énergie dont disposent les êtres suivants. Un animal peut fabriquer lui-même de la graisse aux dépens du sucre qu'il reçoit, mais l'énergie nécessaire à ce travail chimique est empruntée à d'autres principes immédiats, c'est-à-dire en dernière analyse, toujours au règne végétal. Il n'y a pas eu, du fait des synthèses opérées par l'animal, un apport nouveau d'énergie, mais seulement un autre mode de placement ou de distribution de l'énergie apportée primitivement par les substances organiques végétales. Cela posé, voyons quelles sont les transformations de ce genre que l'organisme est apte à réaliser.

Production des hydrates de carbone et des graisses aux dépens des albumines (Voyez, dans le présent ouvrage, Garnier, *Tissus et Organes*, p. 422). — Si ces expériences ne démontrent pas absolument la transformation directe des albumines en graisse chez les animaux supérieurs (1), elles la rendent du moins infiniment vraisemblable.

Ajoutons que la transformation indirecte paraît bien établie, puisque la production des hydrates de carbone aux dépens des albumines est démontrée (voy. plus bas), et que ces derniers sont une source certaine de graisse dans l'organisme (voy. plus bas).

La production des hydrates de carbone aux dépens des albumines, déjà soutenue par Claude Bernard, est aujourd'hui clairement établie. L'expérience de von Mering est surtout démonstrative dans le présent ouvrage (voy. Garnier, *Tissus et Organes*, p. 678).

Transformation des hydrates de carbone en graisse et réciproquement. — La transformation des hydrates de carbone en graisse, déjà affirmée par Persoz et Boussingault, constitue aujourd'hui l'un des phénomènes les mieux établis de la physiologie de la nutrition. Les expériences d'engraissement faites sur les animaux sont tout à fait démonstratives. Nous citerons, en particulier, les expériences de Tcherwinsky sur un porcelet nourri pendant quatre mois avec de l'orge de composition connue, un animal de même poids et de la même portée servant de témoin. La quantité de graisse gagnée par l'animal fut de $7^{kg},9$, dont 5 kilogrammes au moins provenaient certainement des matières amylacées de l'alimentation (voy. Garnier, *Tissus et Organes*, p. 426).

(1) Voy. notamment, comme contradictoires des conclusions de Bauer (dégénérescence graisseuse du tissu musculaire chez le chien intoxiqué par le phosphore), les travaux de Falk (*Arch. f. exp. Path.*, t. VII, p. 570, 1877), de Hoffmann (*Zeitschr. f. Biol.*, t. VIII, p. 165, 1872), de Leo (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 469, 1885), de W. Schmidt (*Dissert.;* Bonn, 1885), et enfin, les nouvelles recherches de Bergeat (*Munch. med. Woch.*, 1888, p. 66), qui sont, au contraire, favorables à la thèse de Bauer. Le lecteur trouvera un résumé de cette discussion dans: C. von Noorden (*Path. d. Stoffwechsels*, p. 73), à qui nous empruntons ces indications bibliographiques.

L'opération inverse, c'est-à-dire la transformation des graisses en glycogène, n'est encore que soupçonnée. Seegen a montré que, lorsqu'un animal appauvri en glycogène par le jeûne, est nourri de graisses, son foie reste pauvre en glycogène. Mais cela démontre simplement que la transformation de la graisse en glycogène, si elle a eu lieu, n'a pas dépassé les besoins momentanés de l'organisme.

Or, d'autres faits paraissent démontrer la réalité de cette métamorphose. Les travaux de Nasse ont rendu très vraisemblable ce fait, à savoir que la consommation des graisses se fait surtout dans le foie. On sait, d'autre part, que le travail musculaire fait disparaître les réserves graisseuses, bien que dans le muscle lui-même on n'observe pas de destruction de graisse. De là à admettre que le foie transforme les graisses en glycogène, lequel va ensuite alimenter la contraction musculaire, il n'y a qu'un pas.

§ III. — Les divers cas de l'alimentation surabondante

Prenons un organisme dont la ration suffit à couvrir le besoin d'albumine et le besoin total de calories, et donnons un surplus d'albumine, d'hydrates de carbone ou de graisse. Que se passe-t-il?

1. *Cas d'un surplus d'albumine*

Ce que l'on a dit à propos de l'équilibre azoté montre qu'il ne saurait, à proprement parler, être question d'une ration surabondante en albumine, puisque très rapidement, en quelques jours, l'organisme hausse sa désassimilation azotée jusqu'au niveau du nouvel apport d'albumine et rétablit ainsi l'équilibre de ses recettes et dépenses en azote.

Pendant que cet équilibre se rétablit, l'organisme fait des gains d'albumine qui vont, bien entendu, sans cesse en diminuant. Lorsqu'il est rétabli, la fixation d'albumine s'arrête, et, à partir de ce moment, le surplus d'albumine fourni passe tout entier dans le champ des destructions organiques et dont il élimine une certaine quantité de graisse ou d'hydrate de carbone.

2. *Cas d'un surplus d'hydrates de carbone ou de graisses*

Si l'on ajoute à une ration suffisante un surplus notable d'aliments ternaires, graisses ou hydrocarbonés, on constate que la quantité d'azote total éliminé par les urines diminue, à supposer, bien entendu, que la ration d'albumine n'ait pas été prise trop près du minimum indispensable. Ce fait signifie que l'organisme a détruit tout ou partie du surplus d'aliments ternaires fourni, et qu'il a fait corrélativement l'économie d'une quantité isodyname d'albumine. Les graisses et les hydrates de carbone font donc l'*épargne* d'une certaine quantité d'albumine, mais on va voir que les hydrocarbonés exercent, dans ce sens,

une action bien plus énergique que les graisses. Ajoutons immédiatement que cette épargne d'albumine est toujours accompagnée d'une augmentation des réserves graisseuses de l'organisme.

Action d'épargne des hydrates de carbone vis-a-vis de l'albumine. — C'est F. Hoppe (1) qui a montré le premier que, lorsqu'on ajoute du sucre à une ration de viande chez le chien, l'animal élimine moins d'urée qu'auparavant. Plus tard, Bischoff et Voit (2) ont repris l'étude de ce phénomène, et enfin Voit (3), par de très nombreuses expériences, a établi nettement l'influence que les hydrates de carbone exercent chez le chien sur la destruction ou la fixation des albumines.

Cette action d'épargne des hydrates de carbone vis-à-vis des albumines ressort notamment des expériences suivantes de Voit (4) sur le chien.

RATION QUOTIDIENNE		URÉE PAR JOUR	POIDS DE VIANDE DÉTRUIT PAR L'ORGANISME
VIANDE	AMIDON		
grammes	grammes	grammes	grammes
0	0	13.2	181
0	500	.10.9	170
500	0	39,2	546
500	250	32,8	475
1.500	0	1.14,9	1.599
1.500	200	1.03,3	1.454
2.000	0	1.43,7	1.991
2,000	200	1.31,1	1.825
2.000	200	1.25,3	1.745
2.000	300	1.24.6	1.736 } 1.792
2.000	300	1 34,3	1.868
2,000	300	1.26,6	1.766

L'action d'épargne exercée par les hydrates de carbone apparaît avec évidence. Ainsi, avec 2.000 grammes de viande, l'animal élimine une quantité d'azote qui correspond à la destruction de 1.991 grammes de viande. Si, au contraire, on ajoute à ces 2.000 grammes de viande, 200 grammes d'amidon, la quantité de viande détruite n'est plus que 1.825 grammes.

Chez l'homme, la même action d'épargne a pu être constatée et notamment par Deiters (5), sous la direction de C. von Noorden.

Une femme reçoit, pendant 4 jours, une ration suffisante à tous égards et de composition constante. L'apport azoté est de 12gr,572 et la perte par l'urine de 10gr,37. Au cinquième jour, on lui donne un surplus de 200 grammes de sucre, ce qui fait tomber l'azote urinaire à 9gr,016. La différence, soit 1gr,359, correspond

(1) F. Hoppe, *Arch. f. path. Anat.*, t. X, p. 144, 1855.
(2) Bischoff et Voit, *Die Gesetze der Ernährung des Fleichfressers*, 1860, p. 153.
(3) Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. V, p. 431, 1869.
(4) Voit, *Allg. Stoffwechsel*, etc., p. 140.
(5) Observations brièvement rapportées dans C. von Noorden, *Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel;* Berlin, 1892, p. 71.

à $8^{gr},49$ d'albumine épargnée, soit 13,2 p. 100 de la quantité précédemment détruite.

Ce qui est frappant dans ces résultats, c'est qu'une si faible fraction seulement du surplus de sucre ingéré ait servi à l'épargne de l'albumine. Ce surplus valait, en effet, $200 \times 4,1 = 820$ calories, tandis que la quantité d'albumine épargnée ne représente que $8,49 \times 4,1 = 35$ calories. Des 820 calories fournies en surplus, 35 seulement, soit 4,2 p. 100, ont donc servi à l'épargne de l'albumine; le reste, soit 775 calories, a simplement contribué à augmenter les réserves en graisse de l'organisme. Si l'on veut admettre que les réserves en glycogène étaient déjà complètes, ce qui est très vraisemblable, on peut calculer que ces 785 calories représentent un gain de $785 : 9,3 = 84^{gr},4$ de graisse (1).

Ainsi un gain de $8^{gr},49$ d'albumine n'a pu être obtenu que concurremment avec la fixation d'une quantité de graisse dix fois plus forte. On reviendra plus loin sur ce fait si remarquable.

Action d'épargne des graisses vis-à-vis de l'albumine. — L'action d'épargne exercée par *les graisses*, d'abord signalée par Bischoff et par Bottkin (2), a été nettement démontrée par les expériences de Bischoff et Voit (3), puis, enfin, par celles de Voit (4).

Cette action ressort déjà avec évidence de l'influence si manifeste qu'exercent les réserves graisseuses de l'organisme sur la quantité d'albumine prélevée sur ses tissus par l'animal à jeun (voy. p. 486). Plus l'animal est gras, plus les pertes d'albumine se trouvent diminuées. Il était à prévoir que la graisse apportée par l'alimentation exercerait la même action d'épargne. C'est ce que Voit a d'abord nettement établi chez le chien.

POIDS DE VIANDE INGÉRÉE	POIDS DE GRAISSE INGÉRÉE	POIDS DE VIANDE détruite PAR L'ORGANISME	PERTES OU GAINS DE VIANDE faits par L'ORGANISME
grammes	grammes	grammes	grammes
1.500	0	1.512	—12
1.500	150	1.474	+26
500	0	556	—56
500	100	520	—20
500	300	456	+44
500	0	522	—22

(1) Dans un autre essai de Deiters sur une femme, l'ingestion de 200 grammes de sucre fit tomber la quantité d'albumine détruite de 54,4 à $47^{gr},1$. On voit que 3,6 p. 100 seulement des 820 calories fournies en surplus ont servi à l'épargne de l'albumine.

(2) Bischoff, *Der Harnstoff als Maas d. Stoffwechsels*: Giessen, 1853, p. 143. — Bottkin *Virchow's Arch.*, t. XV, p. 380, 1858.

(3) Bischoff et Voit, *Die Gesetze der Ernährung des Fleichfressers*, 1860, p. 97.

(4) Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. V, p. 329, 1869.

On voit donc qu'avec 1.500 grammes de viande sans addition de graisse, par exemple, l'animal a dû prélever sur ses tissus un surplus de 12 grammes de viande, tandis qu'après addition de 150 grammes de graisse à la même ration de viande, il y a eu, au contraire, fixation de 26 grammes de viande (expérience I).

Citons encore quelques essais de Rubner (1) portant sur l'homme.

NATURE des ALIMENTS	POIDS D'ALBUMINE consommée	POIDS DE GRAISSE consommée	POIDS DE VIANDE DÉTRUITE par l'organisme	GAINS OU PERTES DE VIANDE faits par l'organisme
1.435 gr. de viande.	gr. 301,4	gr. 0	gr. 1.500	gr. — 65
600 gr. de viande. 450 gr. de pain... 120 gr. de lard...	146,9	195	545	+ 55

Ainsi, avec une ration de 301gr,4 d'albumine contenus dans 1.435 grammes de viande, le sujet a perdu 65 grammes de viande, tandis qu'avec moitié moins d'albumine (146gr,9), la présence de 195 grammes de graisses a eu, au contraire, pour effet la fixation de 55 grammes de viande.

Dans les expériences de Voit, la quantité d'albumine épargnée ne s'est élevée qu'à 7 p. 100, en moyenne (au maximum à 15 p. 100), de la quantité d'albumine détruite en l'absence de graisse. Les graisses paraissent donc posséder vis-à-vis des albumines un pouvoir d'épargne moindre que celui des hydrates de carbone. Cette infériorité ressort encore plus nettement si l'on calcule avec Kayser (2) quelle fraction de la valeur thermique du surplus de graisse fournie a servi, dans les diverses expériences de Voit, à l'épargne de l'albumine. Le calcul se fait comme dans l'exemple cité plus haut (expérience de Deiters). On trouve ainsi (3) :

	CALORIES DES HYDROCARBONÉES employées POUR L'ÉPARGNE D'ALBUMINE	CALORIES DES GRAISSES employées POUR L'ÉPARGNE D'ALBUMINE
Minimum........	0,5 p. 100	1,7 p. 100
Maximum........	17,7 —	9,0 —
Moyenne........	8,5 —	5,0 —

(1) Rubner, *Zeitschr. f. Biol*, t. XV, p. 122, 123 et 173.

(2) Kayser, *Beziehungen von Fett. u. Kohlehydraten zum Eiweissumsatz der Menschen*, paru dans C. von Noorden, *Beiträge z. Lehre vom Stoffwechsel*, 2e fascicule. Berlin, 1894, p. 4.

(3) Voy., pour plus de détail, le mémoire précité de Kayser où les résultats d'un certain nombre d'autres expériences de Voit sont réunis en tableaux très bien ordonnés, et où la valeur thermique du surcroît de graisse ou d'albumine est chaque fois calculée.

La même conclusion ressort des expériences faites sur lui-même par Kayser (1), sous l'inspiration de C. von Noorden.

PÉRIODES	RATION DES 24 HEURES (EN GRAMMES)			APPORT TOTAL de CALORIES	AZOTE DES EXCRÉMENTS et de l'urine	GAINS ou PERTES D'AZOTE
	AZOTE	GRAISSES	HYDROCARBONÉS			
4 jours	21,18	71,65	338.2	2.593	20,15	+ 1,03
3 jours	21,53	217,9	—	2.577	24,58	— 3,05
3 jours	21,10	70,37	338,2	2.581	20,17	+ 0,93

L'expérience a consisté, comme on le voit, à remplacer pendant 3 jours, les 338 grammes d'hydrates de carbone de la ration par uue quantité thermiquement équivalente de graisse, de façon à maintenir sensiblement constant l'apport total de calories (4e colonne). Le résultat a été qu'à un gain quotidien de 1gr,03 d'azote a succédé une perte de 3gr,05 d'azote par jour. Lorsqu'ensuite, pendaut les 3 jours suivants, on est revenu à la ration primitive, le bénéfice d'azote a reparu, sensiblemeut le même. On voit donc qu'au moins pour de courtes périodes, *le pouvoir d'épargne des hydrates de carbone vis-à-vis des albumines l'emporte nettement sur celui des graisses.*

Cette couclusion est importante au point de vue de la *physiologie pathologique du diabète*. Il y a longtemps que Prout, Bouchardat, Bence Jones et d'autres encore ont iusisté sur la nécessité d'introduire largement les graisses dans l'alimentation des diabétiques, partout où cet aliment est bien supporté, et cette pratique nous paraît aujourd'hui plus justifiée encore, maintenant que nous pouvons calculer avec précision l'importance de la perte en énergie que subit parfois l'organisme d'un diabétique. Ainsi un malade observé par Lusk consommait par jour :

Albumine............	137	grammes	valant	661,7	calories
Graisse..............	117	—	—	1.088,1	—
Hydrocarbonés.......	352	—	—	1.443,3	—
Total....................				3.093,1	—

Or, ce malade éliminait 464 de glucose, valant 1.902,4 calories, ce qui représente la perte éuorme de 61 p. 100 de la quantité totale d'énergie apportée par la ration. Évidemment les 1.190,6 calories restantes ne pouvaient suffire à l'entretien de l'orgauisme ; aussi, le sujet prélevait-il quotidiennement sur ses tissus un complément de graisse et d'albumine. Ce dernier point est capital. C'est à éviter cette perte d'albumiue que doivent tendre tous les efforts du médecin,

(1) Kayser, *loc. cit.*

car c'est en maintenant au même niveau la richesse en albumine de l'organisme que l'on réussit à conserver aux divers tissus et organes, et spécialement au tissu musculaire, leur activité normale. Les graisses paraissent particulièrement désignées pour suppléer à l'absence ou la perte des hydrocarbonés. Sauf certains cas (1) où existent sans doute des lésions pancréatiques, les graisses sont en général, très bien tolérées et résorbées (2). D'autre part, les corps gras représentent sous un faible volume un apport calorifique considérable (voy. p. 467). L'emploi des graisses est donc tout indiqué. C'est ainsi qu'au Congrès des médecins allemands de Wiesbade, en 1886, von Mering a cité l'observation d'un diabétique, qui fut nourri pendant plusieurs semaines avec une ration quotidienne, composée de 1.000 grammes de viande, 100 grammes de beurre, 100 grammes de lard et 6 œufs. La valeur en énergie de la ration était d'après von Mering :

Viande	950	calories
Beurre	814	—
Lard	900	—
Œufs	471	—
Total	3.135	—

Comme le malade perdait chaque jour de 80 à 100 grammes de sucre, soit 400 calories environ, il restait à la disposition de l'organisme 3.135 — 400 = 2.735 calories, soit 47,5 calories par kilogramme de poids vif. Avec cette alimentation le malade se maintient pendant plusieurs semaines en équilibre azoté. Il ne perdait donc point d'albumine.

Beaucoup moins favorables sont les résultats de Fr. Voit, qui a suivi pendant 2 périodes de 3 jours chacune un diabétique ne recevant que des albumines et des graisses (3). Voici les résultats de la deuxième période :

JOURS	RECETTES D'AZOTE	GRAISSE	APPORT TOTAL DE CALORIES	CALORIES PAR KILOGRAMME	DÉPENSES D'AZOTE par l'urine et les fèces	GAINS OU PERTES D'AZOTE
1	gr. 15,82	gr. 303,1	3.224	60	gr. 14,49	+ 1,33
2	15,82	303,1	3.224	60	16,35	— 0,53
3	15,82	303,1	3.224	60	17,27	— 1,54

Ainsi, dès le troisième jour, malgré l'apport énorme de 60 calories par kilo-

(1) Voy. Hirschfeld, *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XIX, p. 294 et 325, 1891.

(2) Traube, *Virchow's Arch.*, t. IV, 1852. — Block, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXV, 1880.

(3) Fr. Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. XXIX, p. 132, 1892.

gramme, le sujet perdait 1gr,54 d'azote, soit donc 9gr,6 d'albumiue sacrifiée (1). Ces résultats constituent le pendant pathologique de l'expérience physiologique de Kayser citée plus haut. Ils montrent que les graisses possèdent vis-à-vis des albumines un pouvoir d'épargne beaucoup moins considérable que celui des hydrates de carbone. Au point de vue pratique, ils mettent en pleine lumière le danger que l'on court en supprimant entièrement les bydrates de carbone de l'alimentation. D'une part, en effet, la dénutritiou azotée, l'azoturie est difficile à éviter. D'autre part, on marche à l'eucombrement de l'organisme par les graisses, car 47,5 calories par kilogramme, comme dans le cas de von Mering, ou 60 calories, comme dans le cas de Fr. Voit, représentent évidemment des rations surabondantes, lesquelles doivent conduire nécessairement aux surcharges graisseuses.

Des expériences plus prolongées montreront peut-être que l'organisme peut s'adapter à une alimentation comme celle de l'expérience de Voit, et arriver à maintenir son équilibre azoté (2) ; mais, en attendant, il paraît prudent de ne point supprimer complètement les hydrocarbonés ; une partie du sucre ainsi fourni est toujours détruite et représeute au point de vue de l'épargne d'albumine un appoint précieux.

3. *Les résultats de la suralimentation chez l'homme pris à l'état d'entretien.*

Résumons et complétons les faits qui viennent d'être exposés en examinant quels sont les effets de la suralimentation chez l'homme pris à l'état d'entretien.

La question capitale qui se présente ici est la suivante : Peut-on arriver, par le renforcement de la ration, à augmenter les réserves d'albumine d'un individu pris à l'état d'entretieu, et, comme la masse principale de ces réserves se trouve accumulée dans les muscles, *peut-on, par l'effet de l'alimentation, obtenir l'accroissement de la quantité de chair musculaire d'un organisme?* Cette question, très intéressante au point de vue de la physiologie générale et de l'agronomie, ne nous touche pas moins au point de vue médical. Nous aurons à examiner dans uu instant comment s'obtient le plus aisément la régénératiou des tissus après l'inanition, et principalement la réfectiou des protoplasmes cellulaires, c'est-à-dire l'enrichissement de l'organisme en albumine, et il est intéressaut, par conséquent, de savoir ce qu'il est possible d'obtenir sous ce rapport chez l'homme sain.

Disons immédiatement qu'un tel enrichissement ne peut être obtenu que pendant uu temps très court, et que, pratiquement, il reste, chez l'homme pris à l'état d'équilibre, à peu près en dehors de nos moyens d'action.

On a vu, en effet, que l'apport d'un surcroît d'albumine ne peut se traduire, en vertu de la loi physiologique de l'équilibre azoté, que par des gains d'azote de courte durée, et qu'il ne produit, en réalité, qu'un bénéfice en hydrocarbonés ou en graisses. L'apport d'un surplus de graisse et surtout d'hydrocarbo-

(1) Le malade ne perdait pendant ce temps que de 2 à 9 grammes de sucre, ce qui, à ne considérer que la glycosurie, faisait paraître la situation très satisfaisante.

(2) Il serait intéressant, à cet égard, d'être exactement renseigné sur l'alimentation des populations des régions polaires. Peut-être leur nourriture n'est pas, aussi exclusivement qu'on le pense, composée de viande (de poisson) et de corps gras.

nées permet, au contraire, à l'orgauisme de réaliser, comme on vient de le voir, des gains d'albumine, et il convient de se demander *jusqu'où l'on peut, par ce moyen, pousser pratiquement les bénéfices de l'organisme.* On possède un certain nombre d'observatious où l'on a mesuré la fixation d'albumine sous l'influence d'une alimentation rendue surabondante par l'apport de quantités considérables d'alimeuts ternaires ; mais elles se rapportent presque toutes à des cas où l'organisme sortait d'une période de déficits d'azote, c'est-à-dire où iutervenaient, comme on va le voir, des conditions tout à fait particulières. La seule expérience instituée en partant de l'état d'entretieu est celle que Krug a faite sur lui-même, sous l'inspiration de von Noorden (1). Elle est remarquable et pleine d'enseignements intéressants.

Krug se trouvait depuis 6 jours en état d'équilibre azoté, avec une nourriture qui couvrait largement le besoin total de calories, sans être cependant excessive (2.590 calories, soit 44 calories par kilogramme), lorsqu'il ajouta à son alimentation sous la forme de graisse et de sucre, un surcroît de 1.700 calories par jour, ce qui portait la dépense totale à 4.290 calories, soit 71 calories par kilogramme. Le gain d'azote réalisé de ce fait fut de $3^{gr},3$ par jour, et se maintint à ce niveau jusqu'à la fin de cette seconde période, qui dura 15 jours. La quantité totale d'azote gagnée fut donc de $49^{gr},5$, ce qui équivaut à

$$49,5 \times 6,25 = 309^{gr}$$

d'albumine (ou 1.455 grammes de chair musculaire, si l'on veut adopter le mode de représentation de Voit). Comme, avec ses 44 calories par kilogramme, le sujet se trouvait certaiuemeut au moins à l'état d'équilibre au moment où a commencé l'alimentatiou surabondante, et que les 1.700 calories fournies en surplus pendant chacun des 15 derniers jours représentaient, par conséquent, un excédent entièrement disponible, on peut calculer que sur cet excédent de $1.700 \times 15 = 25.500$ calories, $309 \times 4,1 = 1.267$ calories, soit 5 p. 100 seulement ont été prélevées pour être fixées sous la forme d'albumine. Le reste, soit 24.233 calories, a servi à l'augmentation des réserves graisseuses, qui se sont accrues de $24.233 : 9,3 = 2.606$ grammes (2).

La fixation d'albumine obtenue ici a donc été assez considérable, et il n'est pas probable qu'elle se soit faite uniquement au profit de ces réserves que Voit appelle l'albumine circulante (3). L'albumine organisée eu a certainement bénéficié. Mais C. von Noorden fait ressortir avec raison *la disproportion considérable qui existe entre la quantité d'albumine fixée et la masse énorme de graisse dont l'organisme a dû s'encombrer en même temps :* 5 p. 100 seulemeut des calories excé-

(1) C. von Noorden, *Pathologie des Stoffwechsels*, p. 120.

(2) Le poids du corps était monté de 59 à $62^{kg},5$. Comme il y avait un gain de 1.455 grammes de chair musculaire et de 2 606 grammes de graisse, il faut admettre que l'organisme a perdu pendant ce temps 560 grammes d'eau.

Le lecteur trouvera, dans le mémoire original de Krug, une discussiou plus complète et plus précise de tous les points de cette intéressante expérience (Krug, *Ueber Fleischmast beim Menschen*, publié dans C. von Noorden, *Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel;* Berlin, 1894, 2e fascicule, p. 103).

(3) Voy. p. 485 note 5.

dantes ont servi à l'enrichissement en albumine, et 95 p. 100 à l'augmentation de réserves en graisses! Et, pour obtenir ce résultat, il a fallu, chez un homme qui ne se livrait à aucun travail musculaire fatiguant, porter l'apport alimentaire total jusqu'à 71 calories par kilogramme (1), c'est-à-dire jusqu'à un taux qui provoquait chez le sujet une répugnance pénible et qui, d'une manière générale, ne pourrait certainement être maintenu pendant longtemps. Tous ces faits, dit très justement C. von Noorden, portent le cachet d'une véritable *violence expérimentale* faite à l'organisme et mettent en pleine lumière la difficulté de l'engraissement azoté.

L'expérience de Krug a été arrêtée au bout de 15 jours déjà. On ignore donc ce qui se serait produit si elle avait pu être poursuivie pendant un temps plus long. La tendance de l'organisme à rétablir l'équilibre azoté aurait peut-être repris le dessus. Quoi qu'il en soit, il est permis de dire, *a priori*, que l'engraissement azoté dans les conditions que l'on vient d'exposer ne saurait se continuer pendant longtemps. Si un tel engraissement était possible, on aurait, dans l'alimentation surabondante, le moyen d'augmenter les masses et la puissance musculaires d'un homme. Or, il n'en est rien; en réalité, on ne réussit qu'à étouffer l'organisme dans la graisse.

C'est que l'engraissement azoté est essentiellement l'expression de ce que l'on peut appeler l'*énergie de développement* des cellules. Elle est la fonction de l'*activité cellulaire* bien plus que l'alimentation. C'est pourquoi nous observons un engraissement azoté actif (2);

1° Chez tout organisme en voie de développement;

2° Chez tout organisme qui, bien qu'ayant cessé de s'accroître, s'est habitué à un exercice musculaire considérable;

3° Chez tout organisme, enfin, dont les réserves d'albumine, dont les masses protoplasmiques ont été atteintes et diminuées par une inanition plus ou moins prolongée (maladie, nourriture insuffisante) et qu'une alimentation convenable met à même, à un moment donné, de réparer ses pertes.

Ce dernier cas nous intéresse surtout : « Ce serait, dit C. von Noorden, une erreur fondamentale que de voir la cause *première* de la régénération des tissus d'un convalescent dans l'alimentation meilleure que reçoit le sujet. » *Cette réfection n'est que l'expression de la puissance de multiplication et de régénération des cellules.* C'est là une force si considérable qu'elle fait pour ainsi dire irruption et réussit à se manifester dans des conditions où il ne saurait être question d'une alimentation d'engraissement et où un organisme sain perdrait de son albumine (voy., plus loin, p. 517).

Cette manière de voir est justifiée par l'expérience des éleveurs. L'opinion générale est que les animaux de boucherie peuvent être « engraissés », en ce qui concerne la graisse, mais non la viande. Le choix de la race et son amélioration par des croisements heureux sont, dans l'obtention de la viande, des facteurs bien plus importants et plus efficaces que l'alimentation. Qu'est-ce à dire, sinon que cette faculté de faire beaucoup de chair musculaire réside dans les qualités

(1) Les bûcherons observés par Liebig dépensaient 5.360 calories, ce qui ferait, pour un poids moyen de 75 kilogrammes, environ 71 calories par kilogramme.

(2) Voy. Krug, *op. cit.*, p. 88 et suiv.

propres à la race et à l'individu, et, en dernière analyse, dans l'énergie spécifique des éléments cellulaires (1).

C'est encore cette énergie qui entre en jeu dans la régénération des tissus après l'inanition. Voyons dans quelles conditions elle s'exerce le plus aisément.

4. *La suralimentation chez l'homme après l'inanition ou l'alimentation insuffisante. Régénération des tissus.*

L'observation clinique et les expériences de laboratoire montrent que la réfection des réserves en hydrocarbonés et en graisse s'opère très rapidement, sitôt qu'à l'inanition succède une alimentation convenable. Les réserves de glycogène se refont en premier lieu, puis les dépôts de graisse, et cette réparation paraît être très indépendante de la composition de la ration. Il suffit, le besoin d'albumine étant couvert, que la ration apporte un surplus de calories, pour que l'engraissement se fasse. La réfection des masses albumineuses paraît être un phénomène plus compliqué, ou tout au moins, ainsi qu'on l'a fait prévoir plus haut, cette réfection ne dépend pas uniquement de l'apport alimentaire, comme on l'admet généralement d'une manière plus ou moins explicite. Ajoutons que les conditions de la réparation organique ne paraissent pas être les mêmes après l'inanition ou l'alimentation insuffisante qu'après certaines affections.

Lorsqu'un organisme, qui a reçu pendant longtemps une nourriture insuffisante, améliore, même médiocrement, son alimentation et, en particulier, ses apports azotés, on observe ce phénomène remarquable, à savoir que *l'équilibre azoté, si prompt à se rétablir dans les conditions ordinaires* (voy. p. 502), *ne se refait ici que très lentement* et que l'organisme retient avec énergie le moindre surplus d'azote qui lui est fourni. Ainsi la malade de Fr. Müller (2), déjà citée plus haut (rétrécissement œsophagien), se trouva pendant plusieurs semaines en état d'alimentation insuffisante et en dernier lieu en état de jeûne complet pendant quatre jours avec une perte quotidienne de 26gr,7 d'albumine. Le poids de la malade était à ce moment de 31 kilogrammes. Pendant les 26 jours qui suivirent, elle eut, avec une alimentation, sans cesse améliorée, le bilan en azote que voici :

	APPORT D'ALBUMINE PAR JOUR EN GRAMMES	APPORT TOTAL DE CALORIES PAR JOUR	POIDS D'ALBUMINE FIXÉE PAR JOUR EN GRAMMES
Pendant 5 jours.	47,5	765	10,5
— 7 —	56,2	881	12,2
— 8 —	73,6	1.000	22,4
— 6 —	85,4	1.100	38,2

(1) Toute cette discussion de l'expérience si intéressante de Krug est empruntée à l'excellent ouvrage de C. von Noorden (*Pathologie des Stoffweehsels*, p. 120).

(2) Fr. Müller, *Zeitschr. f. klin Med.*, t. XVI, p. 503, 1889. — C. von Noorden, *Pathologie des Stoffwechsels*, p. 155.

On voit avec quelle énergie l'organisme utilise pour la réfection de ses tissus le moindre surcroît d'albumine qui lui est fourni, en dépit de la faiblesse de l'apport total de calories. Durant cette première période de réparation, tout ce qui peut être économisé sur l'apport alimentaire sert à la reconstitution des masses albumineuses; ce n'est que plus tard que la réfection des réserves graisseuses commence (1). Il ressort même, avec une grande vraisemblance, des observations de Fr. Müller et de Klemperer que, pendant cette période, l'organisme, tout en fixant de l'albumine, peut encore, d'autre part, sacrifier de sa propre graisse.

Quelles sont maintenant les conditions alimentaires les plus favorables à cette fixation d'albumine? C'est là un problème à peine abordé, et pour la solution duquel nous ne possédons que quelques premières indications. C. von Noorden estime que, là aussi, le facteur essentiel, c'est l'énergie de régénération et de de reproduction des cellules. Ce qui paraît démontrer qu'il en est bien ainsi, ce sont les résulats si différents obtenus par la suralimentation. Ainsi, après les hémorragies abondantes, la fièvre typhoïde, on obtient très rapidement des fixations considérables d'albumine. Après certaines intoxications ou infections, dans certaines formes de syphilis ou de tuberculose, les gains d'albumine restent médiocres : le convalescent devient gras, mais son système musculaire demeure faible.

Il y aurait un grand intérêt à étudier de la sorte le bilan nutritif des convalescents, car bien que la cause première de la régénération des tissus réside dans l'énergie spécifique des cellules, la nature de l'alimentation n'en conserve pas moins son importance. Ainsi, d'après C. von Noorden, l'engraissement azoté maximum n'est pas obtenu en augmentant la masse des aliments ternaires. A la vérité, pendant 8 ou 10 jours, on obtient de la sorte, comme chez l'homme sain, des gains d'albumine sensibles; puis, la désassimilation azotée se hausse peu à peu presque au niveau de l'apport azoté alimentaire, si bien que le bénéfice quotidien n'est plus que de 1 gramme à 1gr,50 d'azote. Les résultats sont meilleurs avec une alimentation riche en albumine (2). Ainsi, avec 113 grammes d'albumine par jour et un complément convenable de graisses et de sucres, C. von Noorden a obtenu encore, au bout de la troisième semaine d'engraissement, chez une convalescente (gastrite), des bénéfices quotidiens de de 3 grammes d'azote environ (soit 18,75 d'albumiue), résultat qu'il n'a jamais observé avec des doses moindres d'albumine (60 à 70 grammes) accompagnées de quantités plus considérables de graisses et d'hydrocarbonés. Ces conclusions ne s'appliquent, d'ailleurs, qu'à des individus sortant simplement d'une période d'alimentation insuffisante, telle qu'elle résulte par exemple d'un rétrécissement œsophagien. Ce qui se passe dans la convalescence des diverses maladies est peut-être très différent; mais, en dehors des quelques indications générales données plus haut, on ne sait rien sur ces questions. Il y a là pour la physiologie un champ immense de recherches du plus haut intérêt.

(1) Voy. notamment l'observation de C. von Noorden, *Zeitschrift f. klin. Med.*, t. XVII, p. 462, 1890, et *Pathol. des Stoffwechsels*, p. 156.

(2) Il faut, bien entendu, ne pas perdre de vue le besoin total de calories, qui doit toujours être couvert. Voyez ce qui a été dit à ce propos, p. 473.

CHAPITRE VI

LES MATIÈRES MINÉRALES

On vient de voir que nos connaissances sur les échanges nutritifs des matériaux organiques, bien qu'encore incomplètes sur plus d'un point, forment néanmoins un tout cohérent, et qu'elles conduisent dès à présent aux applications pratiques les plus importantes. Il n'en va pas de même malheureusement pour les matières minérales, car ici la technique expérimentale se heurte à des difficultés particulières.

Prenons, en effet, dans leur ordre logique toutes les questions qui doivent être soulevées à propos du rôle alimentaire d'une substance ou d'un groupe de substances.

La première dans l'espèce est naturellement celle-ci : *Les matières minérales sont-elles indispensables à l'entretien de la vie ?* Sur ce point, les classiques expériences de Forter (1) complétées par celles de Lunin sont décisives. Elles ne laissent aucun doute sur la nécessité d'une alimentation minérale régulière.

Il s'agirait en second lieu d'établir la liste complète de ces matériaux, c'est-à-dire de déterminer quels sont *les aliments minéraux à la fois nécessaires et suffisants*. On sait que ce problème, fondamental dans l'étude des échanges nutritifs, aussi bien pour les substances organiques que pour les matières salines, n'est encore résolu qu'avec une première approximation. Pour établir, en effet, la nature et le degré d'importance de chaque élément, minéral ou organique, il faudrait pouvoir procéder à des essais de nutrition, avec une ration artificiellement constituée, de telle manière qu'on pût agir tour à tour sur chacun des constituants de la ration, tous les autres facteurs de l'expérience restant identiques. Le rôle et l'importance de chacun des principes immédiats de la ration apparaîtraient ainsi successivement.

On sait que ce programme n'a guère trouvé son application complète que

(1) Ces expériences ont été sommairement analysées dans la partie de cet ouvrage consacrée aux *Aliments* (p. 156). Les limites imposées au présent exposé ne nous permettent pas de nous étendre plus longuement sur les effets physiologiques de l'inanition minérale. Outre le mémoire de Forster, le lecteur pourra consulter l'ouvrage de Voit, p. 355.

daus l'étude de quelques microorganismes, lesquels se prêtent admirablement par toutes leurs conditions d'existence à l'étude précise du problème que l'ou vient de poser. Mais pour les organismes supérieurs, on est encore dans l'impossibilité de constituer de toutes pièces, par l'association de principes immédiats isolés à l'état de pureté, une ratiou permettant l'entretien de la vie au-delà d'un certain laps de temps. On ne reviendra pas ici sur la raison de ces insuccès (1). Remarquous seulement qu'aucune partie de l'étude des échanges nutritifs ne souffre plus de cette lacune dans nos moyens de recherches, que celle qui a trait au mouvemeut des matières minérales. Sans doute, l'histoire des aliments orgauiques conserve bien des côtés mal déterminés (2), mais les trois grauds facteurs de l'alimentation organique, c'est-à-dire les albumines, les graisses et les hydrates de carbone, sont assez bien connus, et surtout *ce qui a trait à ces trois facteurs est directement accessible à l'expérimentation physiologique*. Nous savons, par l'association des divers aliments composés, constituer des rations coutenant des *quantités connues* de ces trois alimeuts simples et mettre ainsi en saillie le rôle de chacun d'eux.

Pour les matières minérales, au contraire, on peut dire que l'expérimentation physiologique eu est restée à l'expérience « globale » de Forster, rappelée plus haut. En effet, comme on ne peut pas constituer de toutes pièces une nourriture complète, il faut, de toute nécessité, s'adresser aux associations d'aliments complexes, tels que la nature les fournit, et qui contienneut en proportions mal connues, et probablement en quantités surabondantes, les divers sels alimentaires, c'est-à-dire que l'ou se sert d'une alimentation minérale *sur les divers facteurs de laquelle il est à peu près impossible d'agir avec quelque précision* Ce n'est donc que d'une manière approximative que l'on a pu dresser la liste des sels uécessaires à l'entretien de la vie, et non point par ce procédé méthodique que nous indiquions plus haut, dont les expériences de Raulin sur l'*Aspergillus niger* représentent l'application toujours citée (3). Assurément, pour la plupart des matières minérales, la simple observation donne des renseignements suffisants. Nous sommes certains que la chaux, la soude, la potasse, l'acide phosphorique, sont des matériaux indispeusables à la vie. La seule analyse du lait, l'examen des cendres des tissus suffiraient à le démontrer. Mais le fait n'est plus aussi évident pour la magnésie ou le fluor, par exemple (4).

Le groupe des alimeuts minéraux présente donc, pour ces raisons, des contours indistincts. L'obscurité augmente encore lorsqu'on se demande en troisième lieu quel est pour chacun de ces éléments la *ration nécessaire et suffisante*. Pour établir avec précision l'importance de l'élément albuminoïde, par exemple, que fait-on ? On administre à un auimal une ration exempte d'azote, et l'on constate que les pertes d'azote constantes qui s'établissent dans ces conditions conduisent l'auimal à la mort. Si, au contraire, on introduit dans la ration un certain minimum d'albumine, les pertes d'azote cessent et la vie

(1) Voy. *Les Aliments*, p. 143 et 157.
(2) Voy. *Les Aliments*, p. 122.
(3) Voyez, dans la première partie du présent ouvrage, *Notions préliminaires*, p. 30.
(4) Voy. *Notions préliminaires*, p. 31.

devient possible. Il est clair que, pour établir le rôle de la magnésie, il faudrait pouvoir instituer la même série d'expériences, mais cela est impossible pour les raisons rappelées plus haut. Il suit de là que pour aucun aliment minéral nous ne connaissons la ration nécessaire et suffisante, par la raison que l'expérimentation ne peut agir, avec une précision satisfaisante, sur aucun d'entre eux.

Nous ne connaissons donc, et combien incomplètement, que le mouvement des matériaux salins dans le cas des rations naturelles, nous voulons dire des rations obtenues par l'association des aliments composés, tels que la nature les fournit. Pour le nouveau-né des mammifères, l'étude des cendres du lait peut fournir à la vérité des indications importantes. Sans exagérer la valeur de ce raisonnement téléologique, on peut admettre que la composition des matières minérales du lait est adaptée aux besoins du nouveau-né qui doit se nourrir de ce lait. Il faut ajouter que ce n'est là pourtant qu'une indication approximative, car la résorption des divers sels du lait dans le tube digestif n'est pas nécessairement la même. On a indiqué ailleurs le peu que l'on sait à ce sujet, et l'on ne revieudra pas plus longuement ici sur cette question (1).

Pour les adultes, on peut calculer, d'après les tableaux d'analyse des cendres de nos différents aliments, quelle est la quantité des divers matériaux salins que nos rations habituelles introduisent quotidiennement dans l'organisme. Le lecteur trouvera dans l'article *Aliments* du *Dictionnaire de physiologie* de Ch. Richet (t. I, p. 301) un grand nombre de tableaux indiquant les apports quotidiens de matières minérales, dans l'alimentation de l'homme et d'un certain nombre de mammifères. Mais, comme nos rations habituelles contiennent le plus souvent des quantités surabondantes de sels — du moins la chose est certaine pour quelques-unes des matières minérales, — il suit de là que ces chiffres ne nous renseignent en rien sur le côté proprement physiologique de la question, c'est-à-dire sur la grandeur du besoin de l'organisme en ce qui concerne chacun de ces sels. Les renseignements fournis par l'étude des excrétions minérales ne sont pas plus précis, car aux matières minérales qui proviennent de l'usure des tissus s'ajoutent celles que la ration a apportées en quantité surabondantes et qui ne font que traverser l'organisme (2).

Enfin, l'étude de l'excrétion minérale pendant l'inanition qui a son intérêt propre considérable (voy. plus loin) n'apprend rien non plus sur les véritables besoins de l'organisme. Pendant le jeûne, en effet, l'organisme prélève simplement sur ses tissus de quoi faire face à ses dépenses d'énergie, et les matières minérales qui sont éliminées dans ces conditions et qui sont celles des tissus sacrifiés ne représentent en aucune façon les pertes de matériaux salins à l'état normal.

Des difficultés techniques, dont quelques-unes paraissent pour l'instant insurmontables, ont donc maintenu dans un état rudimentaire nos connaissances relatives aux échanges nutritifs portant sur les matières minérales. Ce n'est pas à dire que cette étude des sels ne présente pas bien des côtés immédiatement abordables à l'étude. N'en retenons ici que quelques exemples.

(1) Voy. *Les Aliments*, p. 149 et 152.

(2) Voy. les tableaux des excrétions minérales de l'homme et de quelques mammifères dans l'article *Aliments* du *Dictionnaire de physiologie* de Ch. Richet.

Lorsqu'à l'état de jeûne l'organisme vit sur ses propres tissus, les matières minérales mises en liberté par la destruction de ces tissus sont déversées dans le sang et portées aux divers émonctoires. Si donc la destruction porte principalement sur un tissu donné, le rapport entre l'azote et les cendres (ou tel élément des cendres) devra être le même dans les excreta et daus ce tissu. En d'autres termes, la compositiou des excreta devra indiquer la nature du tissu sur lequel a porté surtout le prélèvement opéré par l'organisme. Ainsi Voit (1) rapporte que les urines et les excréments recueillis en 90 jours de jeûne chez un chien contenaient 257gr,1 de cendres. En calculant d'après la proportion d'azote la quantité de chair musculaire détruite, on trouve que le poids de cendre fourni par uu tel poids de viande a dû s'élever à 260gr,9. Si, au contraire, on donne à l'animal de la gélatine, la quantité de cendre excrétée pour 1 partie d'azote est d'autant plus faible que l'on a donné plus de gélatine.

Inversemeut, lorsqu'il y a fixation d'azote, uue partie des cendres manquent dans les excreta. On en peut conclure qu'elles ont été retenues pour la construction de tissus nouveaux, et, d'après la nature des matières minérales ainsi fixées, on peut tenter des conclusions sur la nature des tissus formés. Ainsi Pettenkofer et Voit ont établi, sur un chien nourri de viande, le bilan complet des recettes et dépeuses en matériaux organiques et minéraux. Lorsque l'équilibre azoté est établi, toutes les matières minérales ingérées se retrouvent dans les excrétions et le rapport des cendres à l'azote (2) est exactement le même que dans la viande ingérée. Lorsqu'au contraire l'organisme fait des gains d'azote, c'est-à-dire lorsqu'il manque dans les excrétions une partie de l'azote ingéré, il manque aussi la quantité correspondante de cendres. Voit en conclut que l'animal a fixé de la viande.

Cette analyse peut être poussée plus loin et devient plus précise, lorsqu'on tient compte, non-seulement de la quantité globale de ceudres, mais de chacun des éléments minéraux. Aussi dans les célèbres expériences de la Commission de Berlin sur le jeûneur Cetti (3), l'étude des matières minérales a permis de conclure avec une très grande probabilité à la destruction d'une partie du tissu osseux (4).

(1) Voit, *Allgem. Stoffwechsel*, p. 65.

(2) Ce rapport est de 1 partie d'azote pour 3,13 parties de cendres, chez l'animal nourri de quantités les plus variables de viande. Chez l'animal à jeun, il est de 1: 3,02.

(3) I. Munk, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1887, n° 27; *Maly's Jahresb.*. t. XVII, p. 194.

(4) Le lecteur trouvera des indications intéressantes quant à la portée de ce genre de recherches dans un mémoire de C. von Noorden et Belgardt (*Zur Path. d. Kalkstoffwechsels*, publié dans C. von Noorden, *Beiträge z. Lehre vom Stoffwechsel*; Berlin, 1895, 3e fascicule, p. 125.

LIVRE II

LES TRANSFORMATIONS CHIMIQUES DES ALIMENTS DANS L'ORGANISME

GÉNÉRALITÉS

On ne s'est occupé jusqu'à présent que du bilan général des échanges nutritifs. C'est là assurément un côté très important des phénomènes de la nutrition, puisque nous avons appris ainsi quelles sont les rations qui mettent l'organisme en état de perte, d'équilibre ou de bénéfice, et quelle est, selon les circonstances la nature du gain réalisé par l'économie ou de la perte subie par elle. Mais cette étude ne nous a pas introduit dans l'intimité des phénomènes de la nutrition. Elle ne nous a point révélé le mécanisme de ces phénomènes, ni la succession des actions chimiques qui sont intercalées entre l'absorption d'un aliment et l'excrétion des déchets ou la fixation des réserves fournies par cet aliment.

Pour compléter cette étude de la nutrition, il faudrait maintenant suivre chaque aliment dans la série des transformations qu'il parcourt à travers l'organisme. On admet en général que ces transformations s'opèrent au sein même des éléments cellulaires, et non point dans le sang ou la lymphe. C'est surtout en ce qui concerne les phénomènes de combustion que cette question a été agitée, et l'on a exposé dans une autre partie de cet ouvrage (1) toutes les phases de ce long débat, et les raisons qui font que l'on voit aujourd'hui dans les éléments cellulaires, et non plus dans les humeurs, le siège des phénomènes d'oxydation et, d'une manière générale, des phénomènes de désagrégation organique. L'étude des transformations chimiques des aliments dans l'organisme se confond donc avec celle de la nutrition cellulaire.

(1) Voyez : *Le sang et la respiration*, p. 317.

Cette question des phénomènes chimiques de la nutrition cellulaire présente plusieurs aspects. On peut se demander en effet :

1° Dans quelles catégories de réactions (oxydations, etc.) rentrent d'une manière générale les procès chimiques de la vie, et quelle est l'importance de ces diverses réactions au point de vue thermique.

2° Quels sont les mécanismes que l'économie met en jeu pour réaliser ces réactions ?

3° Quelle est la succession des transformations que subissent les divers aliments au cours des échanges nutritifs ?

Examinons successivement ces diverses questions.

CHAPITRE I

DE LA NATURE ET DE LA SIGNIFICATION THERMIQUE DES RÉACTIONS CHIMIQUES GÉNÉRALES DE LA VIE

§ 1. — Généralités

On sait que, sous l'influence des travaux de Lavoisier et de la doctrine de la combustion respiratoire, on a considéré pendant plus de soixante ans l'organisme animal comme un appareil d'*oxydation*, et identifié les phénomènes chimiques de la vie à une combustion. Tous les déchets de la vie animale étaient donc envisagés comme des produits de combustion et, corrélativement, les phénomènes d'oxydation devenaient la *source unique de la chaleur animale* (1). Cette notion, fortifiée encore par les travaux bien connus de Dulong et Despretz, a dominé la physiologie pendant toute la première moitié de ce siècle. Puis, ce qu'il y avait de trop étroit dans cette formule apparut peu à peu. Ce furent d'abord les difficultés que l'on éprouvait à faire de l'urée un produit d'oxydation des matières albuminoïdes, puis la découverte d'un nombre croissant d'autres réactions intra-organiques, hydratations, dédoublements, etc., enfin et surtout une connaissance plus précise du côté thermique de ces réactions et du rôle considérable qu'elles peuvent jouer dans le phénomène de la thermogénèse animale.

Ce dernier point est capital. Dès 1864, dans un mémoire trop peu remarqué alors, Berthelot montrait à la Société de Biologie par quels effets thermiques puissants d'autres réactions, et notamment les réactions d'*hydratation* et de *dédoublement*, peuvent concourir, à côté des phénomènes d'oxydation, à la production

(1) Voyez, au début de cet ouvrage, *Notions préliminaires*, p. 14. — Voyez aussi, p. 20, l'opposition que de ce chef on établissait entre la vie animale et la vie végétale.

de la chaleur animale, et conséquemment quelle est la part importante qui revient à ces réactions dans le chimisme des phénomènes de la vie. Plus près de nous, Schützenberger, A. Gautier et Étard, par leurs travaux sur les dédoublements des matières albuminoïdes en présence de l'hydrate de baryte ou des ferments bactériens, montrèrent le rôle capital que jouent ces deux procès chimiques dans la désassimilation des matières protéiques (voy. plus loin, p. 532). Enfin, à côté des réactions d'oxydation, d'hydratation et de dédoublement, sont venues se placer les opérations de *réduction*, de *déshydratation* et de *synthèse*. On en citera plus loin de nombreux exemples.

Toutes ces réactions concourrent positivement ou négativement à la production de la chaleur animale, ou en termes plus généraux à la transformation de l'énergie potentielle des matériaux alimentaires en énergie actuelle. A la vérité, dans toutes les questions où l'on s'en tient à la considération du bilan total des recettes et dépenses d'énergie chez l'être vivant, il importe peu de connaître la part qui revient à chacun de ces réactions. Lorsqu'un gramme de graisse est détruit dans l'organisme avec transformation totale en acide carbonique et en eau, il y a toujours mise en liberté de 9,3 calories, quelle que soit la nature et la suite des transformations intermédiaires, la quantité de chaleur dégagée ne dépendant que de l'état initial et final du système (1).

Il en va tout autrement dans l'étude de la nutrition cellulaire. Ici c'est précisément la nature et la suite de cette série de transformations et leur valeur thermique qu'il importerait de bien connaître. Il se peut que, dans tel groupe de cellules, un aliment donné subisse une série de dédoublements, que tel autre groupe, au contraire, ait pour fonction d'oxyder les fragments résultant de ces dédoublements. Chacune de ces réactions s'accompagne d'un phénomène thermique dont le signe et la grandeur sont un élément important de la physiologie du groupement cellulaire considéré. La connaissance de la valeur thermique de ces diverses réactions, bien qu'encore dénuée d'intérêt pratique, est donc de la plus haute importance. On va voir que M. Berthelot et son école ont accumulé à cet égard des documents considérables, et dont il est difficile de mesurer encore toute la portée.

§ II. — Les phénomènes d'oxydation

Bien que les recherches modernes tendent à restreindre la part attribuée aux oxydations dans les phénomènes chimiques intra-organiques, l'importance de ces réactions demeure considérable. Après avoir essayé de tout expliquer par

(1) Ce principe de l'*état initial et de l'état final*, appelé encore *principe de l'équivalence calorifique des transformations chimiques* s'énonce ainsi : *Si un système de corps simples ou composés, pris dans des conditions déterminées, éprouve des changements physiques ou chimiques capables de l'amener à un nouvel état, sans donner lieu à aucun effet mécanique extérieur au système, la quantité de chaleur dégagée ou absorbée par l'effet de ces changements dépend uniquement de l'état initial et de l'état final du système. Elle est la même, quelles que soient la nature et la suite des états intermédiaires* (Berthelot, *Mécanique chimique*, t. I., p. 7).

des phénomènes d'oxydation, il ne faudrait pas tomber dans l'extrême opposé et nier toute combustion intra-organique. D'ailleurs, il suffit d'opposer la formule chimique des ingesta, albumines, graisses et sucres, à celle des excreta, eau, acide carbonique, urée et autres déchets azotés, pour constater que l'organisme animal a agi, au total, dans un sens qui est inverse de celui que parcourt la matière dans le travail chlorophyllien de la plante verte, et que, si celle-ci a opéré par *réduction* et synthèse, celui-là a procédé par *oxydation* et décomposition.

Au surplus, le pouvoir oxydant de l'organisme peut être constaté directement sur un grand nombre de substances. Ainsi les sels alcalins à acides végétaux, malates, citrates, tartrates, etc., se retrouvent dans les urines à l'état de carbonates alcalices. La benzine se transforme dans l'organisme en phénol ; l'aniline en amido-phénol ; le phénol en hydroquinone ; les sulfites et hyposulfites en sulfates, etc.

Ce pouvoir oxydant a son siège dans les tissus, et l'on peut à cet égard établir une sorte de hiérarchie entre les divers organes, la rate, le poumon et le foie, ayant, par ordre décroissant, une puissance oxydante beaucoup plus considérable que la glande thyroïde, le rein, les capsules surrénales, le pancréas, le testicule et l'ovaire qui eux-mêmes l'emportent sur le tissu nerveux et le tissu musculaire (1).

Ce pouvoir oxydant apparaît surtout nettement et se prolonge pendant un temps plus long, quand on maintient le tissu étudié en contact avec du sang oxygéné par la méthode des circulations artificielles, développée par C. Ludwig (2). Le sang ne joue visiblement ici que le rôle d'excitant de l'activité spéciale des cellules. Des sels organiques oxydables, tels que les lactates, acétates, formiates alcalins, qui, ingérés, sont éliminés à l'état de carbonates, ne subissent aucune modification lorsqu'ils sont mis en contact *in vitro* avec du sang oxygéné. Lorsqu'au contraire on fait passer à travers le foie du sang additionné de formiate d'ammonium, on constate que la glande transforme ce sel en urée (3), phénomène qui ne peut guère s'expliquer qu'en admettant la forma-

(1) Abelous et Biarnès, *Soc. de Biol.* 1890. — Il faut remarquer que de telles classification ne sont relatives qu'à certaines actions spéciales, telles que l'oxydation de l'aldéhyde salicylique, la synthèse, par oxydation, de l'indophénol, etc. — Voy. aussi Jacquet, *Arch. f. exp. Path.*, t. XXIX. p. 386, 1892.

(2) Voici comment on opère. L'animal est saigné à blanc par section de la carotide, et aussitôt après la mort on fixe une canule dans l'artère principale et une autre dans la veine principale de l'organe à étudier, tous les autres gros vaisseaux étant liés. Le mieux est de laisser l'organe en place, le cadavre étant placé dans un bain à 0,5 p. 100 de sel marin et qui est maintenu à 37°. Les deux canules sont reliées à des tubes en caoutchouc que l'on dispose de manière à réaliser un circuit circulatoire artificiel. Dans sa forme la plus complète, ce circuit comporte une pompe remplaçant le cœur et un appareil manométrique permettant de lire et de régler à chaque instant la pression du courant. Pendant ce temps, le sang fourni par l'animal a été défibriné et étendu d'un volume égal d'une solution de sel marin à 0,5 p. 100, portée à la température du corps, deux opérations qui ne modifient pas sensiblement les propriétés spéciales du courant sanguin (C. Ludwig et Schmidt, *Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, 1868. — Bunge et Schmiedeberg, *Arch. f. exp. Path.*, t. VI, p. 233. — Max von Frey et Max Gruber, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1885, p. 519).

(3) W. von Schrœder, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XIX, p. 373, 1873.

tion intermédiaire, par voie d'oxydation, de carbonate d'ammonium, qui par déshydratation se transforme ensuite en urée :

$$2CHO^2 (AzH^4) + O^2 = CO (OAzH^4)^2 + CO^2 + H^2O$$
$$CO (OAzH^4)^2 = CO (AzH^2)^2 + 2H^2O.$$

Ce pouvoir oxydant des éléments cellulaires apparaît encore plus nettement chez les organismes inférieurs, tels que le micoderme du vinaigre, les bactéries nitrifiantes, etc...

Pour ce qui regarde le côté thermique de ces phénomènes d'oxydation, il faut remarquer d'abord que, dans nos tissus, ces oxydations s'effectuent non aux dépens de l'oxygène libre, mais aux dépens de l'oxygène déjà combiné à l'hémoglobine des globules. Il y a donc *oxydation indirecte*, et l'on peut appliquer le théorème suivant (1) : *Les oxydations exercées dans les êtres vivants par l'oxygène déjà combiné ne dégagent pas la même quantité de chaleur que les oxydations par l'oxygène libre ; la différence est égale à la chaleur dégagée* (*ou absorbée*) *lors de la première combinaison.*

Ces oxydations, par l'intermédiaire de l'oxyhémoglobine, produisent donc en moins toute la chaleur dégagée au moment où l'oxygène a été fixé sur les globules. Berthelot (2) a montré qu'à la fixation de 32 grammes (ou une molécule) d'oxygène sur le sang veineux correspond un dégagement de 14,77 calories, ce qui représente un effet thermique considérable, comparable à celui qui accompagne la formation de l'oxyde d'argent ou du bioxyde de baryum. C'est à peu près le septième de la chaleur d'oxydation du carbone par le même poids d'oxygène (97,6 calories), valeur qui fournit, comme on le sait (3), une estimation approchée de la chaleur animale par la seule connaissance de l'oxygène consommé en chaque cas, ou par celle de l'acide carbonique produit.

Il est clair que la quantité de chaleur dégagée au moment de la formation de l'oxyhémoglobine se retrouve dans l'évaluation totale de la chaleur animale, puisque cette réaction a lieu dans l'intérieur du corps.

La quantité totale de chaleur dégagée reste donc la même que si l'oxygène libre agissait directement. Mais cette quantité se partage en deux portions fort distinctes par leur localisation : l'une, le septième environ se produit dans le poumon lui-même par la fixation de l'oxygène sur le sang ; l'autre, les six septièmes restants, se développe dans l'intimité des tissus. Ajoutons que cette chaleur dégagée dans les poumons, n'en surélève pas sensiblement la température, attendu qu'elle est compensée par la chaleur absorbée, d'une part, par le fait de l'évaporation de l'eau à la surface pulmonaire, et d'autre part, par le dégagement de l'acide carbonique, lequel se produit sous un volume à peu près égal à celui de l'oxygène absorbé.

(1) Berthelot, *Mécanique chimique*, t. I, p. 94. — *Mémoires de la Soc. de Biol.*, 1864, p. 155.
(2) Berthelot, *Comptes Rendus*, t. CIX, p. 778.
(3) Voyez aux *Notions préliminaires*, p. 14.

Les oxydations peuvent être, en outre, *complètes* ou *incomplètes*, et l'on est conduit ici à de considérations importantes au point de vue de l'étude de la thermogénèse. Berthelot (1) a montré, en effet, que dans l'*oxydation complète* des principes immédiats la quantité de chaleur développée pour une même quantité d'acide carbonique produite peut être fort différente selon la nature du principe consommé. Ce fait découle immédiatement du théorème que voici :

L'oxydation totale d'un principe immédiat, au moyen de l'oxygène libre, c'est-à-dire sa transformation intégrale en eau et en acide carbonique, dégage une quantité de chaleur égale à la différence entre la chaleur de combustion de ses éléments et sa propre chaleur de formation, depuis les mêmes éléments. Il résulte de là que la fixation d'un même poids d'oxygène sur un principe immédiat que cet oxygène change entièrement en eau et en acide carbonique, peut dégager des quantités de chaleur fort inégales. Ainsi 26 grammes d'oxygène employés à brûler :

	Calories
De l'alcool pur (acide carbonique gazeux), dégagent.	+ 56,6
De l'acide acétique, dégagent......................	+ 52,6
— butyrique —	+ 50,0
— margarique —	+ 52,0
— oxalique —	+ 60,0
— formique —	+ 70,0
De l'oxamide (avec formation d'azote)..............	+ 39,2

On voit donc que, pour *une même quantité d'oxygène absorbé*, les quantités de chaleur produites par une oxydation complète peuvent varier du simple au double.

Il est intéressant, de même, de comparer la chaleur produite par l'oxydation des acides gras lors de la formation *d'une même quantité d'acide carbonique.*

			Calories
Acide formique	CH^2O^2.......	CO^2........	96
— acétique........	$\frac{C^2H^4O^2}{2}$......	CO^2........	105
— butyrique	$\frac{C^4H^8O^2}{4}$......	CO^2........	124
— valérique.......	$\frac{C^5H^{10}O^2}{5}$.....	CO^2........	131
— margarique.....	$\frac{C^{16}H^{32}O^2}{16}$.....	CO^2........	149

On voit que, pour une même quantité d'acide carbonique produite, les quantités de chaleur dégagées augmentent à mesure que s'élève le poids moléculaire.

Les données qui précèdent sont relatives, les unes à une même quantité

(1) Nous empruntons toute la discussion qui suit au lumineux exposé de M. Berthelot (*Mémoires de la Soc. de Biol.*, 1864).

d'oxygène fixé, les autres à la formation d'une même quantité d'acide carbonique. Voici quelques exemples relatifs à *la formation d'une même quantité d'eau.*

			Calories
Hydrogène...........	H^2..........	H^2O.......	96
Alcool...............	$\frac{C^2H^6O}{3}$.......	H^2O........	107
Acide formique........	CH^2O^2.......	H^2O........	96
— acétique........	$\frac{C^2H^4O^2}{2}$.......	H^2O........	105
— stéarique.......	$\frac{C^{18}H^{36}O^2}{18}$.....	H^2O........	153

Enfin il peut y avoir *production d'un volume d'acide carbonique égal au volume d'oxygène absorbé*, avec dégagement de quantités de chaleur très variables.

			Calories
Carbone.............	$C + O^2$......	CO^2........	94
Cyanogène...........	$\frac{C^2Az^2 + O^4}{2}$...	CO^2........	135
Acide acétique........	$\frac{C^2H^4O^2}{2}$.......	CO^2........	105
Glucose.............	$\frac{C^6H^{12}O^6}{6}$......	CO^2........	121

Passons maintenant à l'étude thermique des *oxydations incomplètes*, c'est-à-dire de celles qui n'aboutissent pas à l'eau et à l'acide carbonique.

L'oxydation incomplète d'un principe immédiat par l'oxygène libre dégage une quantité de chaleur égale à la différence entre la chaleur de combustion du principe immédiat et celle des produits actuels de sa transformation.

Si nous appliquons ce théorème à l'étude des quantités de chaleur résultant de l'oxydation incomplète des divers principes immédiats, nous sommes conduits aux résultats suivants, qui sont d'une application immédiate dans l'étude analytique des phénomènes de la thermogénèse animale. Considérons successivement, comme pour les oxydations complètes, la fixation d'un même volume d'oxygène, la production d'une même quantité d'acide carbonique, et la formation d'une même quantité d'eau, et montrons que, malgré la similitude extérieure des phénomènes, les quantités de chaleur produites peuvent être fort inégales.

Lorsqu'on oxyde des corps homologues de plus en plus condensés, les quantités de chaleur dégagées au début de l'oxydation par *les mêmes quantités d'oxygène fixé* sont d'autant plus considérables que le poids moléculaire est plus élevé. En effet, la transformation des alcools en acides correspondants, par fixation d'un même volume d'oxygène, dégage les quantités de chaleur que voici :

				Calories
Alcool méthylique...........	CH^4O	$+ O^2$	dégage	2×37
— éthylique...........	C^2H^6O	$+ O^2$	—	2×53
— amylique...........	$C^5H^{12}O$	$+ O^2$	—	2×65
— éthalique...........	$C^{16}H^{34}O$	$+ O^2$	—	2×90

Aussi pour une même quantité d'oxygène fixé, les quantités de chaleur dégagées varient du simple au double et même au-delà. Ce qui précède ne s'applique, d'ailleurs, qu'à la fixation des premiers atomes d'oxygène, lesquels ne changent pas le nombre d'atomes de carbone contenus dans une molécule du composé résultant. Il en serait autrement s'il y avait combustion complète du carbone, c'est-à-dire transformation totale du composé en eau et en acide carbonique. Dans cette circonstance, les divers corps d'une même série dégagent tous à peu près la même quantité de chaleur pour une même quantité d'oxygène fixé.

L'oxydation incomplète de composés divers avec *élimination de quantités égales d'eau et d'acide carbonique* peut correspondre également à des quantités de chaleur produites fort différentes. Ainsi pour une même quantité d'acide carbonique (CO^2) produite et d'eau (H^2O) formée, le passage

					Calories
De l'acide	stéarique	à l'acide	margarique	dégage......	187
—	margarique	—	butyrique	—	156
—	butyrique	—	acétique	—	143
—	acétique	—	formique	—	114

Dans les oxydations incomplètes, comme dans les oxydations complètes, il peut y avoir *production d'un volume d'acide carbonique égal au volume d'oxygène absorbé*, par suite d'un phénomène de compensation entre deux réactions indépendantes. En effet, diverses réactions peuvent absorber de l'oxygène sans développer de l'acide carbonique, la formation des aldéhydes aux dépens des alcools, par exemple, tandis que d'autres réactions peuvent dégager de l'acide carbonique sans absorber d'oxygène (décomposition par la chaleur des acides formique, acétique, fermentation, etc.). Deux actions de ce genre peuvent évidemment coexister chez un être vivant et donner lieu à une compensation apparente, l'une de ces actions absorbant autant d'oxygène libre que l'autre action produit d'acide carbonique. On conçoit également qu'entre deux actions inégales absorbant toutes deux de l'oxygène et produisant toutes deux de l'acide carbonique, il puisse se produire une compensation (1).

Ces considérations montrent combien la méthode d'après laquelle Lavoisier, Dulong et Despretz évaluaient la chaleur produite dans les combustions respiratoires était peu exacte dans la plupart des cas. Il suffit, pour s'en rendre compte, de calculer, d'une part, la chaleur de combustion totale des acides gras par exemple, en s'appuyant sur le théorème énoncé plus haut, et, d'autre part, de faire ce même calcul à la manière de Dulong et Despretz en partant des volumes d'oxygène absorbé et d'acide carbonique émis pendant cette oxydation. Ainsi la chaleur de combustion de l'acide butyrique est de 500 calories. D'autre part, ce corps absorbe pour sa combustion totale 5 molécules d'oxygène ($5O^2 = 10$ volumes) et dégage 4 molécules ($4CO^2 = 8$ volumes) d'acide carbonique. En raisonnant donc d'après Lavoisier, nous dirons que sur 10 volumes

(1) Voyez le mémoire déjà cité de M. Berthelot.

d'oxygène absorbé, il en a reparu 8 volumes sous la forme d'acide carbonique ; la différence, soit 2 volumes, a servi à produire de l'eau. La chaleur produite est donc celle de :

$$4CO^2 = 4 \times 94 = 376 \text{ calories}$$
$$2H^2O = 2 \times 69 = 138 \quad —$$
$$\text{Total...} \quad 514$$

La différence est d'environ 3 p. 100.

§ III. — Les phénomènes d'hydratation et de dédoublement

Les phénomènes d'hydratation et de dédoublement sont sans doute, à côté des réactions d'oxydation, la source la plus importante de la chaleur animale, ou, en termes plus généraux, de l'énergie dont dispose l'être vivant. Il est facile de démontrer d'abord que dans des conditions où les oxydations sont impossibles, ou bien extrêmement réduites, les organismes peuvent néanmoins faire face à des dépenses d'énergie considérables, énergie qui est vraisemblablement fournie par des réactions de dédoublement. L'expérience suivante, due à Hermann (1), ne peut guère être interprétée autrement.

On introduit sous une cloche un muscle de grenouille rendu bien exsangue, et on fait le vide jusqu'à ce que tout l'oxygène contenu dans le muscle puisse être considéré comme évacué. Si l'on excite à ce moment le nerf du muscle, on constate que ce dernier se contracte et exécute encore une longue série de travaux mécaniques.

Dans le même ordre d'idées, Bunge (2), a fait remarquer que, dans le tube digestif où l'on ne trouve pas d'oxygène libre et où se passent, d'ailleurs, des phénomènes de réduction très puissants, on rencontre des parasites qui, tout en vivant dans ce milieu privé d'oxygène (ou tout au moins très faiblement aéré), n'en exécutent pas des mouvements très actifs. Et, de fait, en soustrayant à des ascarides du chat (*ascaris mystax*) tout gaz oxygène par les moyens les plus parfaits, puis les plaçant dans un tube rempli d'eau bouillie (avec 1 p. 100 de sel marin et 0,1 p. 100 de carbonate de sodium) et renversé sur du mercure également bouilli, Bunge a vu ces animaux survivre à la température de 38° pendant 4 ou 5 jours et exécuter pendant ce temps, d'une manière presque ininterrompue, des mouvements très actifs (3). Signalons enfin une expérience de Pflü-

(1) Z. Hermann, *Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln;* Berlin, 1867; cité d'après R. Neumeister, *Physiol. Chem.;* Jena, 1893, p. 14.

(2) Bunge, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 48, 1883.

(3) Cependant ces ascarides ne paraissent pas pouvoir se passer entièrement d'oxygène, car, conservés dans les mêmes conditions, mais en présence de l'oxygène, ils ne meurent qu'au bout de 8 à 10 jours, Bunge fait remarquer à ce propos que ces parasites peuvent, sans doute, emprunter un peu d'oxygène au sang des parois intestinales auxquelles ils sont accolés. Mais il est néanmoins certain que leur besoin d'oxygène est très minime.

ger (1) qui a vu une grenouille introduite dans un milieu absolument exempt d'oxygène exhaler de l'acide carbonique pendant 11 heures encore.

Toutes ces observations démontrent qu'il doit se produire dans l'organisme, à côté des phénomènes d'oxydation, d'autres réactions capables de fournir des quantités d'énergie considérables, et l'on va voir dans un instant que les réactions de dédoublement peuvent être accompagnées d'un effet thermique positif, très puissant. Au surplus, en soumettaut au calcul les résultats des expériences de Voit et Pettenkofer sur le chien, A. Gautier (2) a montré que sur 100 parties d'oxygène éliminées par l'animal dans ses excrétions (urines, fèces, produits respiratoires, abstraction faite de l'eau absorbée toute formée), 81,2 parties seulement proviennent de l'air; le reste, soit 18,8 p. 100, a été directement fourni par la partie organique de l'aliment (dans l'espèce 1.500 grammes de viande par jour), et cet aliment a pu se transformer en eau, acide carbonique, urée, etc., pour près du cinquième de la quantité totale, sans aucune intervention de l'oxygène de l'air, c'est-à-dire auéorobiquement et uniquement par voie de dédoublement.

D'ailleurs, l'observation directe établit la réalité de ces phénomènes de dédoublement dans l'organisme, en même temps que la thermochimie nous montre leur importauce au point de vue des quantités d'énergie mises en jeu. En ce qui concerne d'abord les aliments ternaires, ne citons ici que le dédoublement des graisses en acides gras et en glycérine, les hydratations successives, avec dédoublement, des matières amylacées en présence de la salive et du suc pannéatique, le dédoublement du saccharose, du maltose.

En ce qui concerne les albuminoïdes, la réalité et l'importance des phénomènes de dédoublement et d'hydratation successifs, comme mode de désassimilation préliminaire, peuvent être établis d'après A. Gautier (3) par deux ordres de preuves indirectes. D'une part, nous trouvons dans l'économie animale, l'urée et les acides amidés, alanine, leucine, tyrosine, que M. Schützenberger a démontrés être les produits directs de l'hydratation des matières albuminoïdes, en dehors de tout apport d'oxygène. D'autre part, M. Gautier a fait ressortir l'analogie frappante, et presque l'identité qui existe entre les produits de la désassimilation azotée et ceux de la fermentation bactérienne des matières albuminoïdes (4). Or, entre le dédoublement bactérien des albuminoïdes et l'hydratation des mêmes substances par l'hydrate de baryte, telle que l'a étudiée M. Schützenberger, le parallélisme est frappant. Au début de la fermentation putride apparaît une faible quantité d'hydrogène, qui disparaît bientôt entièrement (5). Puis, et presque simultanément, il se fait un dégagement rapide d'acide carbonique, tandis que la liqueur devient franchement ammoniacale, comme si, dès le début, se détachait de la molécule initiale d'albumine le nitrile uréique, CH^2Az^2, qui par son hydratation donuera l'urée dans l'économie et, dans ces fermentations

(1) Pflüger, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. X, p. 313, 1875. — Voy. aussi Aubert, *Ibid.*, t. XXIV, p. 293, 1881.

(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*; Paris, 1892, p. 808.

(3) A. Gautier, *Chim. biolog.*, p. 750.

(4) Cette analogie s'explique très simplement si l'on se rappelle ce qui vient d'être dit sur la vie anaérobée d'une partie des tissus animaux.

(5) Voyez, pour l'explication de ce phénomène, A. Gautier, *Chim. biolog.*, p. 106 et 107.

spéciales, fournira de l'ammoniaque et de l'acide carbonique par une hydratation plus avancée :

$$CH^2Az^2 + 2H^2O = CO^2 + 2AzH^3.$$

Enfin, apparaisssent les amides complexes, leucine, amide stéarique, tyrosine, etc., ou plutôt les produits de leur hydratation : acides butyrique, valérique, palmitique, benzoïque, etc., qu'accompagnent l'ammoniaque et l'acide carbonique. Les choses se passent de même, on le sait (1), dans l'hydratation et le dédoublement des albuminoïdes par l'hydrate de baryte à chaud.

Il est probable, d'après A. Gautier, que ces phénomènes d'hydratation et de dédoublement constituent la première attaque que subit la molécule albuminoïde. Cette attaque, qui est sans doute très profonde, a pour effet, d'une part, de détacher de la molécule l'urée — ou les matériaux nécessaires à la formation de l'urée, ammoniaque et acide carbonique — et, d'autre part, de désagréger le reste de l'édifice, par étapes successives, en fragments variés que des oxydations réitérées, associées peut-être à de nouveaux dédoublements, conduisent ensuite jusqu'à l'acide carbonique et à l'eau.

Montrous, enfin, combien peuvent être considérables les quantités de chaleur mises en jeu au cours des réactions de dédoublement et d'hydratation. Voici, d'abord, une réaction dédoublement, sans hydratation concomitante : c'est celle du déboublement du glucose en alcool et en acide carbonique, qui dégage 71 calories pour $C^6H^{12}O^6 = 180$ grammes. Des réactions de ce genre s'accomplissent certainement dans l'intimité des tissus et spécialement par le jeu de la vie anaérobie de nos cellules.

Les réactions d'hydratation, avec ou sans dédoublement concomitant, ne sont pas moins importantes. L'hydratation des matières albuminoïdes nous intéresse tout particulièrement. On sait que ces composés fixent, en s'hydratant à fond, autant de fois $2H^2O$ qu'ils renferment d'atomes d'azote. Par là ils se comportent comme des nitriles d'acides bibasiques. Or, M. Berthelot a montré que les nitriles sont presque toujours formés avec absorption de chaleur ; il résulte de là qu'au moment où ces corps se transforment en sels ammoniacaux par hydratation il y a mise en liberté d'une quantité considérable de chaleur, due à la fois à l'énergie emmagasinée au moment de la formation du composé, et qui devient libre en grande partie, et au phénomène d'hydratation lui-même. C'est ce que démontrent les nombres suivants (2) :

CHALEUR DE TRANSFORMATION DES NITRILES EN SELS AMMONIACAUX (ABSORPTION DE $2H^2O$ PAR ATOME D'AZOTE)

Nombres rapportés aux poids moléculaires et pour la matière dissoute dans l'eau.

	Cal.		Cal.
Nitrile formique..........	+ 10,4	Nitrile oxalique...........	+ 60,7
— acétique...........	+ 12,7	— malonique.........	+ 51,0
— propionique........	+ 9,0	— succinique.........	+ 42,7
— benzoïque.........	+ 17,7		

(1) Voyez dans l'*Encyclopédie chimique*, *Les Amides*, par M. Chastaing, et A. Gautier, *op. cit.*, p. 97.

(2) Cités d'après Gautier, *op. cit.*, p. 792.

On peut calculer que pour les nitriles des acides bibasiques, la quantité de chaleur produite par l'hydratation s'élève du quart au onzième de la chaleur qui serait dégagée par leur combustion totale. Si l'on adopte le nombre moyen d'un huitième et si on l'applique aux albuminoïdes, véritables nitriles d'acides bibasiques (1), on voit combien est considérable la quantité d'énergie libérée, en-dehors de toute intervention d'oxygène, par la simple hydratation des albumines.

§ IV. — Les phénomènes de déshydratation et de synthèse

Les phénomènes de synthèse dont l'organisme animal est le siège ont très vivement sollicité l'attention des physiologistes durant les quarante dernières années, tant au point de vue de la nature même de ces réactions qu'à celui de leur mécanisme (2). En ce qui concerne le premier point, que l'on ne fait que rappeler ici, on sait combien était nette et absolue l'opposition que la théorie dualiste (3) établissait entre les deux règnes, le végétal étant caractérisé comme un appareil de réduction et de synthèse, et l'animal comme un appareil d'oxydation et de décomposition. La constatation de réactions de synthèse chez l'animal était donc en contradiction directe avec une théorie universellement régnante.

La première réaction synthétique bien dûment constatée chez l'animal est la formation de l'acide hippurique, aux dépens de l'acide benzoïque, et du glycocolle, constatée d'abord par Wöhler (4) en 1824 :

$$\underset{\text{Acide benzoïque.}}{C^6H^5.CO^2H} + \underset{\text{Glycocolle.}}{CH^2.AzH^2 - CO^2H} = H^2O + \underset{\text{Acide hippurique.}}{CH^2AzH\,(C^6H^5.CO) - CO^2H}$$

Cette synthèse par déshydratation, très bien étudiée par Bunge et Schmiedeberg (5) au moyen de la méthode des circulations artificielles, a son siège, ou tout au moins son siège principal, dans le rein, et l'on sait par quelle série d'expériences ingénieuses ces deux savants ont montré que l'agent de cette réaction est la cellule rénale, excitée et entretenue dans son fonctionnement par du sang *oxygéné*. Depuis cette époque, la liste de ces réactions synthétiques s'est considérablement allongée. Nous savons que l'organisme opère la synthèse des dérivés sulfoconjugués de l'urine, acides phénylsulfurique, indoxyle et scatoxylsulfurique, etc., celle des dérivés conjugués de l'acide glycuronique, tels que l'acide camphoglycuronique, celle des graisses aux dépens de la glycérine et des acides gras (ou leurs savons) (6). La formation du glycogène dans le foie à

(1) A la vérité les albuminoïdes, en se transformant en amides et en urée dans l'organisme, n'absorbent qu'une molécule d'eau par atome d'azote, mais il faut remarquer que la première molécule d'eau absorbée par les nitriles dégage la presque totalité de la chaleur produite par la transformation de ces corps en sels ammoniacaux.

(2) Pour cette question du mécanisme, voyez au chapitre suivant.

(3) Voyez au début de cet ouvrage, *Notions préliminaires*, p. 20.

(4) Berzelius, *Lehrb. d. Chem.*, trad. all. de Wöhler, t. IV, p. 376 (note Dresde), 183.

(5) Bunge et Schmiedeberg, *Arch. f. exp. Path.*, t. VI, p. 233, 1876.

(6) Voyez dans l'*Encyclopédie chimique*, Garnier, *Tissus et organes*, p. 906, 865.

partir du glucose de l'alimentation est aussi un phénomène de synthèse par déshydratation (1).

Ce sont là des réactions relativement simples; mais l'étude de la nutrition conduit à admettre la réalité de phénomènes de synthèse infiniment plus compliqués. On a vu que la production des graisses aux dépens des hydrates de carbone est aujourd'hui un des faits les mieux établis de la physiologie de la nutrition. Or, la formation d'une graisse dans laquelle fonctionnent des corps en C^{16} ou C^{18} comme les acides palmitique et stéarique, aux dépens d'une molécule en C^{6} comme le glucose, implique la nécessité évidente, phénomène de complication moléculaire. Notons encore qu'une telle transformation doit être accompagnée de puissants phénomènes de réduction, les corps gras étant beaucoup moins riches en oxygène que les hydrocarbonés.

Ces réactions de déshydratation sont accompagnées d'*absorption de chaleur;* l'énergie nécessaire à ces réactions doit être empruntée, par conséquent, à des transformations concomitantes à signe thermique positif. Rappelons que de telles réactions jouent un rôle considérable dans les phénomènes d'assimilation chez la plante verte. Ici l'énergie nécessaire à ces réactions de synthèse est fournie par la radiation solaire (2).

§ V. — Les phénomènes de réduction

Les phénomènes de réduction, considérés jadis comme l'apanage exclusif de la plante verte où ils jouent un rôle capital dans le phénomène de l'assimilation, se rencontrent également chez l'animal. C'est, par exemple, la réduction de l'acide malique à l'état d'acide succinique, la transformation de la bilirubine en urobiline, de l'indigo bleu en indigo blanc. Ces réactions sont endothermiques, et l'énergie nécessaire à leur production doit être fournie par d'autres réactions concomitantes, de nature exothermiques. Telles sont, par exemple, certaines réactions de dédoublement dans lesquelles les fragments qui se détachent de la molécule emportent avec eux la majeure partie de l'oxygène contenu dans la substance. Il produit donc dans ces cas une véritable combustion *interne*, l'oxygène qui sert à brûler une partie des fragments du corps étant emprunté à ce corps lui-même. Corrélativement, les fragments restants, pauvres en oxygène, où même complètement désoxydés, représentent des produits de *réduction*, l'énergie nécessaire à la formation de ces produits étant empruntée à la chaleur fournie par la combustion concomitante.

C'est ainsi que se présente, par exemple, la fermentation butyrique, qui fournit, aux dépens du glucose, d'une part, de l'acide carbonique et de l'acide buty-

(1) Toutes les complications moléculaires ne se produisent pas par ce mécanisme. Ainsi le glycocolle et la taurine ingérés fixent dans l'organisme les éléments de l'acide cyanique et se transforment respectivement en acide hydantoïque et en acide taurocarbamique (Salkowski).

(2) Voyez aux *Notions préliminaires*, p. 5.

rique, produits d'une véritable combustion interne, et, d'autre part, de l'hydrogène libre, corps réducteur et combustible. De telles réactions se produisent également au cours de la vie anaérobie d'une partie de nos tissus, comme l'a démontré A. Gautier, et ainsi s'explique la présence, dans nos produits d'excrétion, de produits putréfactifs, réduits et oxydables, tels que certaines matières extractives et les leucomaïnes, à côté de produits d'une oxydation complète comme l'eau et l'acide carbonique. On reviendra sur ces phénomènes de réduction dans le chapitre suivant, à propos du mécanisme des oxydations intra-organiques.

CHAPITRE II

DU MÉCANISME DES RÉACTIONS CHIMIQUES DE LA VIE

Les opérations chimiques de la vie peuvent encore être envisagées à un autre point de vue qui est celui du mécanisme de ces réactions. La physiologie moderne a nettement établi que ce sont les tissus et leurs éléments cellulaires et non point les humeurs, sang, lymphe, etc., qui sont le siège, en même temps que la cause première des réactions chimiques intra-organiques. On peut dès lors se demander par quoi est couféré à ces éléments cellulaires le pouvoir de produire des réactions, oxydations, hydratations, etc., qui ne s'accomplissent *in vitro* qu'en présence d'agents chimiques très énergiques ou à des températures très élevées, c'est-à-dire dans des conditions qui sont incompatibles avec la vie.

Il y a certain nombre de réactions dont la production s'explique directement par l'intervention des ferments solubles (enzymes, diastases) sécrétées par les éléments cellulaires. Ces *diastases*, pour nous servir de l'appellation générale proposée par Duclaux, paraissent jouer un rôle considérable dans les phénomènes de la nutrition, à tous les degrés de l'échelle des êtres vivants. Sans doute la difficulté n'est ainsi que reculée, car le mode d'action de ces diastases reste encore très mystérieux (1) ; mais, du moins, saisit-on ici l'instrument chimique à l'aide duquel opère la cellule dans beaucoup de cas.

Les réactions chimiques de la vie pour lesquelles l'intervention de diastases peut être immédiatement saisie sont principalement des réactions d'hydratation. Ici les diastases sont nombreuses et les conditions de leur action assez bien étudiées. Voici les plus importantes d'entre elles (2) :

La *sucrase* (invertine, invertase) extraite de la levûre de bière par Berthelot en 1860, est une diastase extrêmement répandue, puisqu'elle est sécrétée par toutes les cellules animales ou végétales qui sont capables d'employer le sac-

(1) Voy. l'ingénieuse théorie proposée par A. Gauthier, *Chim. biolog.*, p. 747.

(2) Pour plus de détails, voyez l'article *Diastases* de M. Fernbach, dans le nouveau supplément du *Dictionnaire* de Wurtz, et Bourquelot, *Les Ferments solubles* (*Encyclopédie des connaissances pratiques*).

charose comme matière alimentaire. Il y a dédoublement en glucose et lévulose. Fernbach a reconnu que les sucrases sécrétées par les divers êtres ne sont pas identiques, et, notamment qu'elles passent inégalement à travers les filtres en porcelaine.

La *maltase* ou *glucase* et la *tréhalase*, sécrétées toutes deux par l'*Aspergillus niger*, dédoublent respectivement le maltose et le tréhalose en deux molécules de glucose (Bourquelot).

Les *amylases* ou diastases proprement dites qui saccharifient les matières amylacées sont très répandues. La salive et le suc pancréatique contiennent une amylase. C'est surtout l'amylase ordinaire, retirée de l'orge germée ou malt qui a été étudiée. Cette diastase transforme l'amidon en dextrine et en glucose, avec formation d'un certain nombre de produits intermédiaires sur la nature desquels on est loin d'être fixé.

L'*inulase*, bien étudiée récemment par Bourquelot, transforme l'imuline en lévulose.

Toutes ces diastases présentent ce trait commun que leur action hydratante s'exercent sur des hydrates de carbone.

Voici maintenant des diastases capables d'agir sur les glucosides :

L'*émulsine*, ferment soluble des amandes douces et amères, dédouble l'amygdaline en glucose, aldéhyde benzoïque et acide cyanhydrique; elle change de même l'arbutine en glucose et en hydroquinone, et la salicine en saligénine et en glucose. La *myrosine* de la graine de moutarde noire hydrate le myronate de potassium de ces graines et le décompose en glucose, sulfocyanate d'allyle et sulfate acide de potassium.

D'autres diastases hydratantes agissent sur les corps gras qu'elles dédoublent en acides gras libres et en glycérine. Telles sont la *stéaroptase* du suc pancréatique et d'autres diastases saponifiantes que l'on retire des graines de ricin, de pavot, de courge, de maïs, etc., en les épuisant par la glycérine et en précipitant l'extrait glycérique par l'alcool (Sigmund).

Enfin, un certain nombre de diastases hydratantes portent leur action sur les corps azotés. Telles sont l'*urase*, diastase sécrétée par un certain nombre de ferments de l'urée et qui dédouble l'urée en carbonate d'ammoniaque (Miquel, Van Tieghem); les *diastases peptonisantes*, comme la pepsine du suc gastrique, la trypsine du suc pancréatique, la papaïne du suc de *Carica papaya* et d'autres végétaux (vesces, lin, chanvre à maturité, etc.).

Un autre groupe de ferments solubles est constitué par les *diastases coagulantes*, qui paraissent toutes agir par dédoublement; tels sont le ferment lab de la présure, le ferment de la fibrine, le ferment coagulant du liquide de prostatique des rongeurs (Gley), et les présures végétales fournies par l'artichaut, le poivre noir, etc.). — Citons enfin la *luciniférase* de R. Dubois, qui produit la luminosité.

On n'a pas encore isolé jusqu'à présent de diastase déshydratante, mais cet insuccès ne saurait à lui seul démontrer que de telles diastases n'existent point. Il y a des cellules animales qui sécrètent leurs enzymes en très grande abondance. Ainsi se comporte par exemple la levûre de bière qui, introduite dans un dialyseur laisse passer sa sucrase dans le liquide extérieur. Mais on conçoit que

chez d'autres cellules ce phénomène soit moins marqué, et qu'il soit plus difficile, ou même impossible, d'isoler la diastase, sans qu'on puisse cependant conclure de ce fait que la cellule en question ne sécrète pas le ferment. Il se peut qu'elle ne produise constamment que le strict nécessaire. Lorsque nous constatons, par conséquent, que la synthèse de l'acide hippurique ne s'opère pas au contact d'une macération de pulpe de rein, mais seulement au contact du tissu rénal intact (1), cette expérience ne démontre pas d'une manière tout à fait irréfutable que ce tissu ne sécrète aucune diastase déshydratante. Elle ne fournit qu'un argument, à la vérité très important. Pourtant cette dernière conclusion paraît aujourd'hui la plus vraisemblable. Les phénomènes de déshydratation qui sont des actes de synthèse, c'est-à-dire, dans une certaine mesure, d'organisation, semblent bien exiger l'intervention de la cellule tout entière, et cette manière de voir peut être appuyée sur un argument très puissant fourni par A. Gautier (2).

Les réactions d'hydratation, dit ce savant, sont exothermiques, c'est-à-dire qu'elles s'accomplissent avec dégagement de chaleur. Elles ne coûtent donc aucune énergie à l'organisme, et l'on conçoit qu'un agent tel qu'une diastase, qui n'a aucune énergie à fournir, suffise à une réaction de cette nature. Les réactions de déshydratation, au contraire, sont endothermiques, c'est-à-dire qu'elles doivent emprunter l'énergie nécessaire à leur production, à des réactions concomitantes, à des combustions, par exemple, que la cellule opère concurremment. De la sorte, un grand nombre d'entre les matériaux chimiques dont dispose la cellule participent indirectement au phénomène en question, et l'on comprend mieux dès lors pourquoi l'organisme cellulaire tout entier doit entrer en jeu.

Enfin, on connaît, depuis peu, des *diastases oxydantes*. Ce sont les ferments du groupe de la *laccase*, découverte récemment par Bertrand (3), dans le latex de l'arbre à laque. Sous l'influence de cette diastase, et dans des conditions où toute action microbienne est impossible ou extrêmement réduite, on voit des corps comme l'hydroquinone, le pyrogallol, l'acide gallique, le tannin, etc., absorber l'oxygène de l'air et dégager de l'acide carbonique. Avec l'hydroquinone notamment, il y a formation de quinone et de quinhydrone ; avec le pyrogallol il se forme la purpurogalline, composé obtenu par A. Girard par l'action du nitrate d'argent ou du permanganate de potassium. Cette diastase a été retrouvée par Bertrand dans un grand nombre de plantes et spécialement dans les organes jeunes en voie de développement actif. Outre l'arbre à laque déjà cité, la luzerne, le trèfle, la pomme de terre sont particulièrement riches en laccase. La vigne vierge, l'érable, le staphisaigre, le lilas et un grand nombre d'autres végétaux en fournissent également.

G. Bertrand a constaté, en outre, que les corps nettement attaqués par la

(1) Dans des expériences faites sous la direction de A. Gautier, Popoff a constaté de même que la pulpe de foie, de rate, de rein, est incapable de transformer les sels ammoniacaux (carbonate, citrate, etc.) en urée (Gautier, *Chimie biologique*, p. 754).

(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, p. 756.

(3) G. Bertrand, *Bull. Soc. chim.* (3), t. XI, p. 717 ; t. XIII, p. 361 et 1095, et t. XV, p. 791.

laccase sont ceux qui, appartenant à la série benzénique, possèdent au moins deux groupements, OH ou AzH^2, dans leurs noyaux, et dans lesquels ces groupements sont situés, les uns par rapport aux autres, soit eu position *ortho*, soit surtout en position *para*. Le champ d'action de la laccase est donc relativement restreint, mais Bertrand a montré qu'il existe d'autres *oxydases* (1), notamment celle qui produit la coloration rouge, puis noire du suc de betterave abandonné à l'air, ou les changements de couleur des tubercules de dahlia ou de certains champignons, comme les *Russules*. Le rôle de ces oxydauts daus la physiologie végétale paraît douc dès à présent considérable.

Aucune oxydase d'origine animale n'a encore été isolée jusqu'à présent (2), mais la grande diffusion de ces diastases dans les tissus végétaux, et, d'autre part, ce fait que la plupart des enzymes végétales ont été retrouvées jusqu'à présent chez l'animal, permettent de supposer que nos cellules opèrent également leurs combustions à l'aide de diastases oxydantes.

Si cette hypothèse était confirmée, cette découverte des oxydases aurait en physiologie générale une portée considérable. De toutes les opérations chimiques de la vie, les oxydations sont, en effet, les plus difficiles à expliquer. Dans notre organisme, nous voyous que, même après l'ingestion d'un repas copieux, la presque totalité des déchets fournis par les graisses, des hydrocarbonés et des albumines cousommés apparaissent aux émonctoires naturels, dès la douzième heure qui suit le repas, sous la forme d'acide carbonique, d'eau et d'urée. C'est là un travail d'oxydation très puissant et dont le mécauisme apparaît comme inexplicable, puisqu'à la température du corps, l'oxygène atmosphérique est sans action *in vitro* sur nos aliments.

La première explication qui a été invoquée, c'est l'influence de la réaction alcaline des humeurs et des tissus. Déjà Chevreul a fait ressortir, dès le commencement de ce siècle, l'influence qu'exerce un milieu alcalin sur les phénomènes d'oxydation, et nous savons aujourd'hui combien les alcalis favorisent l'absorption de l'oxygène par les phénols polyatomiques (pyrogallol) ou par les leucobases d'un grand nombre de matières colorantes. Nencki et Sieber (3) ont fait voir aussi que le glucose, en présence des alcalis, absorbe énergiquement l'oxygène atmosphérique. Mais cette explication est manifestement insuffisante. Nos humeurs contienuent, en effet, non point des alcalis libres, mais des carbonates alcalins. Or, l'oxydation du glucose en présence de l'eau et de solutions étendues de carbouate de sodium est extrêmement lente.

D'autre part, Schmiedeberg (4) a montré que l'alcool benzylique, mis en contact avec du sang oxygéné ou des solutions étendues de carbonate de sodium, n'est transformé en acide benzoïque qu'en très faible proportion et que l'aldéhyde salicylique, dans ces conditions, n'est même pas attaqué. Au contraire, du sang oxygéué, additionné des mêmes produits, les transforme respectivement en acide benzoïque et en acide salicylique, lorsqu'on fait passer ce sang à travers

(1) C'est le nom générique proposé par Bertrand pour ces diastases oxydantes.

(2) Voyez cependant les recherches de Jacquet et celles d'Abelous et Biarnès citées plus haut (p. 527) et qui plaident en faveur de l'existence d'oxydases animales.

(3) Nencki et Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXVI, p. 1, 1882.

(4) Schmiedeberg, *Arch. f. exp. Path.*, t. XIV, p. 288 et 379, 1881.

rein ou le poumon extraits du chien ou du porc. Cette expérience montre bien que l'alcalinité ne peut jouer qu'un rôle très secondaire, et que dans nos cellules d'autres facteurs interviennent nécessairement.

Le pouvoir oxydant considérable de l'ozone à la température ordinaire, tel qu'il a été établi vis-à-vis d'un grand nombre de matières organiques par Gorup-Besanez, a conduit les physiologistes à chercher de ce côté l'explication du mécanisme des combustions animales. Ce n'est pas dire, comme on l'a soutenu quelquefois, que le sang contient de l'ozone, puisque Hoppe-Seyler a nettement établi qu'il suffit de quelques bulles d'air ozonisé pour transformer l'oxyhémoglobine en méthémoglobine, et que le sang normal ne contient pas ce dernier pigment (1). Mais le *mécanisme des oxydations cellulaires pourrait être expliqué comme celui des combustions en présence de l'ozone, par l'intervention de l'oxygène « actif », de l'oxygène atomique.*

Lorsque l'ozone, O^3, se trouve en présence de corps oxydables, on sait que ce gaz se décompose en oxygène ordinaire O^2 et en oxygène atomique O, dont le pouvoir comburant est considérable.

C'est par la mise en liberté d'oxygène *atomique*, d'oxygène *naissant* ou *actif* que l'on explique par conséquent la puissance oxydante de l'ozone. Or, nous voyons l'oxygène actif apparaître au cours d'un grand nombre d'oxydations lentes. Ainsi lorsque le phosphore s'oxyde à l'air, il se forme de l'ozone, ce que l'on explique en admettant que le phosphore décompose la molécule O^2 de l'oxygène atmosphérique, en ses deux atomes, fixe l'un d'eux, tandis que l'autre se porte sur une nouvelle molécule d'oxygène O^2 qu'elle transforme en ozone O^3. Mais il est clair que cette formation d'ozone n'aura pas lieu si la réaction se passe en présence de matériaux combustibles, ceux-ci fixant l'oxygène actif avant qu'il puisse transformer l'oxygène moléculaire en ozone. Au lieu d'une formation d'ozone, on observera donc dans ce cas un phénomène d'oxydation, et cette oxydation sera très énergique, puisqu'elle est accomplie par l'oxygène actif.

Les exemples de semblables réactions sont nombreux. Ainsi, lorsque le pyrogallol en solution alcaline s'oxyde à l'air, en présence de l'ammoniaque, on constate que cette dernière se transforme en acide nitreux (2). Au cours de l'oxydation de l'aldéhyde benzoïque à l'air, il se produit du peroxyde d'hydrogène (3). En présence du sulfate ferreux ou du sulfate cuivreux s'oxydant à l'air, la benzine est transformée en phénol (4). Enfin, Hoppe-Seyler (5) a fait voir que le palladium hydrogéné en s'oxydant à l'air transforme également la benzine en phénol. L'alliage de palladium et d'hydrogène se dissocie en effet,

(1) Hoppe-Seyler ajoute qu'il est difficile de comprendre comment la présence de l'ozone dans le sang ait jamais pu être soutenue, puisque cette humeur contient en abondance des matériaux (organiques) en présence desquels l'ozone ne peut subsister (*Physiol. Chem.*, p. 614).

(2) Expérience de Baumann, citée par Hoppe-Seyler, *Deutsche chem. Ges.*, t. XII, p. 1553, 1879.

(3) Radenowitsch, *Ibid.*, 1873, p. 1208.

(4) Nencki et Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXVI, p. 24 et 25, 1882.

(5) Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 22, 1878, et t. X, p. 35, 1886. — *Deutsche chem. Ges.*, t. XII, p. 1551, 1871, et t. XVI, p. 117 et 1917, 1883.

peu à peu, et l'hydrogène qui se dégage à l'état naissant s'oxyde aux dépens de l'oxygène moléculaire, dont l'un des atomes devient *actif*.

Si l'on passe maintenant aux oxydations opérées par la cellule vivante, on saisit immédiatement l'application que l'on peut faire des réactions précitées.

En ce qui concerne d'abord les organismes monocellulaires, nous saisissons directement chez ces êtres la formation de produits de réduction, d'une part, et la réalité de phénomènes d'oxydations intenses, d'autre part. La fermentation butyrique qui s'accomplit avec production d'hydrogène libre, corps réducteur et éminemment combustible, est un exemple frappant d'une réaction de dédoublement donnant naissance à des produits de réduction, à côté de produits d'oxydation. Que la formation de produits de réduction puisse en outre marcher côte à côte avec des oxydations intenses, c'est ce que démontrent les phénomènes de la nitrification. Ici, on constate que la putréfaction des matériaux organiques azotés, avec mise en liberté d'ammoniaque, est suivie d'une oxydation énergique de cette ammoniaque, et l'on peut expliquer ce phénomène en disant que les produits de réduction résultant du dédoublement des matières organiques subissant une oxydation ultérieure (1) au cours de laquelle il y a production d'oxygène actif.

C'est cet oxygène actif qui opère la nitrification de l'ammoniaque.

Pour les organismes supérieurs, la même explication se présente avec un grand degré de vraisemblance. Pour Hoppe-Seyler (2), qui s'est surtout appliqué à développer cette théorie, c'est toujours de l'hydrogène qui prendrait naissance dans les dédoublements fermentatifs opérés d'abord par les cellules animales. Cet hydrogène, en s'oxydant au contact de l'oxygène moléculaire apporté par l'oxyhémoglobine, rendrait *actif* l'un des atomes d'oxygène de la molécule. C'est là sans doute une conception un peu trop étroite ; on conçoit que l'hydrogène ne soit pas le seul produit de réduction dont l'oxydation provoque la mise en liberté d'oxygène actif. Ces produits de réduction peuvent être très nombreux, variables avec les tissus. Ils sont représentés d'une manière générale par les produits des combustions internes dont il a été question plus haut, déchets de cette vie anaérobie des cellules sur laquelle A. Gautier a si fortement attiré l'attention des physiologistes. Ne rappelons à ce propos que l'expérience si intéressante d'Ehrlich (3), qui a montré que des matières colorantes bleues (bleu d'alizarine, etc.) injectées à un animal sont décolorées par les tissus,

(1) Un exemple frappant de réactions de dédoublement, suivies d'une oxydation rapide des produits combustibles résultant de ce dédoublement, nous est fourni par le phénomène de « l'inflammation spontanée » du foin. Lorsque du foin humide est mis en tas, il se produit par voie de fermentation des dédoublements par hydratation, avec dégagement très sensible de chaleur. Les produits combustibles fournis par ce dédoublement vont en s'accumulant en même temps que la température s'élève. Si à ce moment on étale le foin, l'oxydation des produits combustibles au contact de l'air s'opère avec tant d'intensité que l'inflammation se produit.

(2) Hoppe-Seyler, *Pflüger's Arch.*, t. XII, p. 16, 1876. — Voy. aussi Nencki, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXIII, p. 87, 1880, et Baumann, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. V, p. 244, 1881.

(3) Ehrlich, *Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus;* Berlin, 1885.

donc désoxydés par des corps réducteurs, et qu'à l'air les tissus se colorent en bleu.

Finalement, on peut résumer ainsi la théorie que l'on vient d'exposer. Nos éléments cellulaires, par des processus analogues à ceux de certaines fermentations, la fermentation butyrique, par exemple, dédoublent les matériaux organiques en produits de réduction facilement oxydables et en d'autres produits, plus oxygénés et moins facilement combustibles. Les produits très oxydables sont brûlés au contact de l'oxygène inspirée, et dans cette réaction une partie de l'oxygène passe à l'état « actif « et oxyde sous cette forme les produits moins combustibles.

A côté de la théorie que l'on vient d'exposer et qui ne repose finalement que sur une série de raisonnements par analogie, il convient de signaler la conception très originale, due à M. Traube (1). C'est la théorie du *transport de l'oxygène* par des substances intermédiaires. Il y a des corps qui sont capables d'absorber directement l'oxygène atmosphérique en s'oxydant et de le céder ensuite, en se réduisant, à d'autres substances qui sont inoxydables par l'action directe de l'air. Ainsi se comporte le bioxyde d'azote dans la transformation industrielle de l'acide sulfureux en acide sulfurique. La même réaction se passe lorsqu'on chauffe à l'air une solution de glucose en préseuce d'un peu de carbonate de soude et de carmin d'indigo. Le glucose qui, en l'absence de carmin, n'absorberait que très lentement l'oxygène atmosphérique décolore facilement le carmin en s'oxydant lui-même, et, comme le carmin se réoxyde rapidement à l'air, il arrive ainsi qu'une petite quantité de la matière colorante suffit pour brûler de grandes quantités de sucre. La même réaction peut être obtenue avec l'oxyde de cuivre ammoniacal. Citons encore l'oxydation de l'acide oxalique en présence d'un sel de fer. A la lumière, l'acide oxalique réduit le sel de fer et s'oxyde à l'état d'acide carbonique; puis au contact de l'air, le sel ferreux se réoxyde et la même série de réactions recommence.

Dans l'organisme, l'agent possible d'un semblable transport d'oxygène paraît être de prime abord l'oxyhémoglobine. Mais l'expérience montre que les seules oxydations que l'oxyhémoglobine soit capable d'opérer sont celles qui s'accomplissent également bien en présence de l'oxygène atmosphérique (2). Bunge (3) ajoute que l'agent du transport pourrait être l'oxyde de fer, qui se rencontre partout où l'on trouve de l'albumine et de la nucléine. Mais il ajoute aussitôt que, dans l'exemple de l'acide oxalique cité plus haut, on voit intervenir un agent extérieur, la lumière, dont il est difficile de trouver l'équivalent dans l'intimité de l'organisme.

On voit que les phénomènes d'oxydation chez l'animal, bien qu'ils ne présentent plus ce caractère mystérieux qu'ils semblent avoir au premier abord, sont un problème de physiologie encore ouvert, et l'on comprend, en présence

(1) M. Traube a élevé contre cette théorie un certain nombre d'objections dignes d'attention (*Deutsche chem. Ges.*, t. XV, p. 659, 1882; t. XVI, p. 123 et 1201, 1883; t. XVIII, p. 1877, 1885, et t. XXII, p. 1496, 1889).

(2) Hoppe-Seyler.

(3) Bange, *Lehrb. d. physiol. Chem.*

de la riche diversité des questions soulevées dans le court exposé qui précède, tout l'intérêt qu'offre la découverte des diastases oxydantes. Par là, cette questions des combustions intra-organiques s'offre à l'étude par un côté tout nouveau.

Après avoir étudié la *nature* et le *mécanisme* des phénomènes chimiques de la nutrition, on peut, en troisième lieu, considérer la *succession des métamorphoses* subies dans l'organisme par les matériaux alimentaires et la *nature des déchets* qui résultent, en chaque point, de ces métamorphoses. C'est surtout dans cette étude qu'apparaît le caractère fragmentaire et incomplet de nos connaissances sur la nutrition. On a vu qu'en ce qui concerne le bilan général des échanges nutritifs il est possible, en dépit de sérieuses lacunes, d'arriver à un exposé cohérent dans toutes ses parties. Il n'en est pas de même pour l'étude des phénomènes chimiques de l'assimilation et de la désassimilation.

C'est qu'ici la tâche est immense et infiniment compliquée. Il ne s'agit pas seulement de suivre successivement chacun des matériaux alimentaires, albumines, graisses, hydrocarbonés, dans ses métamorphoses et de rechercher, par exemple, quels sont les phénomènes intercalés entre l'absorptiou de la peptone au niveau du tube digestif, et l'élimination par l'urine des déchets azotés, urée, acide urique, etc. C'est pour chaque organe, ponr chaque tissu, que ce problème se pose. *A priori*, on peut concevoir, en effet, que chaque groupe de cellules traite à sa façon les matériaux alimeutaires que lui apporte la circulation. Ainsi, l'albumine ne se désagrège pas nécessairement par les mêmes voies chimiques aux divers points de l'organisme. Ce qui semble démontrer qu'il en est bien ainsi, c'est que les différentes théories qui ont été proposées pour expliquer la formation de l'urée s'appuient toutes sur des faits positifs et semblent donc ne point s'exclure réciproquement. Il y aurait donc plus d'un chemin conduisant de l'albumine à l'urée.

D'autre part, il n'est pas certain que la désagrégation d'une molécule alimentaire soit toujours poussée par un seul et même tissu jusqu'aux produits ultimes que nous recueillons aux divers émonctoires. Commencée dans un groupe de cellules, la désagrégation de l'albumine, par exemple, pent être achevée dans un autre. Or, le problème devient de la sorte si complexe, et nos connaissances sont si fragmentaires, qu'il devient impossible de faire un exposé méthodique des destinées et des transformations de chaque aliment, ou — si l'on voulait procéder par tissus ou par organes — de faire l'histoire des échanges nutritifs de chacun d'eux.

Pour toutes ces raisons, on ne peut encore qu'examiner les produits de désassimilation aujourd'hui connus, dire de quelle catégorie d'aliments ils proviennent, quelles sont les conditions physiologiques ou pathologiques qui les fout varier en quantité, et, de ci de là, tenter quelques conclusions sur le mécanisme de leur formation. Or, une telle étude a été faite dans le cours de cet ouvrage pour toutes les substances que l'on rencontre dans l'organisme animal. Chacune d'elle a été considérée dans son origine, le mécanisme de sa formation, ses variations. Une étude des transformations chimiques des aliments dans l'orga-

nisme ne pourrait donc être, pour les raisons que l'on vient d'énumérer, qu'une simple répétition des faits exposés dans les diverses parties de cet ouvrage, digestion, tissus et organes, produits d'excrétion. On en peut dire autant d'une étude des variations pathologiques des échanges nutritifs. Là nos connaissances sont encore plus fragmentaires, et le peu que l'on sait à ce sujet a été exposé chemin faisant à propos de l'étude de chaque tissu ou organe, ou de chaque substance. On ne reviendra donc pas ici sur ces questions (1).

(1) Le seul cadre à l'aide duquel on pourrait tenter une synthèse des donnécs éparses que nous possédons sur la pathologie des échanges nutritifs est celui que fournit la pathologie clle-même; c'est l'étude par maladies qui seule permet à chaque pas la confrontation des données de la chimie pathologique avec cellcs de la clinique. Mais c'cst là un exposé que nous avons dû finalement éliminer du cadre de cct ouvrage, car, par sa partie proprement chimique, il n'eut été qu'une répétition de données déjà mentionnées, et, par sa partie clinique, il eût pris un caractère peu compatible avec la nature du présent ouvrage. Le lecteur désireux d'envisager les faits de la chimie pathologique ordonnés de la sorte pourra se reporter à l'excellent « traité de la pathologie des échanges nutritifs » de C. von Noorden, que nous avons fréquemment cité au cours de cet ouvrage (*Lehrb. d. Path. d. Stoffwechsels;* Berlin, 1893).

TABLE DES MATIÈRES

LE SANG ET LA RESPIRATION

LA LYMPHE ET LE CHYLE

Pages.

Généralités 1

LIVRE I

LE SANG

CHAPITRE I

Caractères généraux du sang 3

§ I. Caractères physiques du sang.. 3
§ II. Première séparation des matériaux constitutifs du sang 6
1. Sérum et caillot 6
2. Plasma et globules 7
3. Sang défibriné et fibrine 9

CHAPITRE II

Les éléments figurés du sang.

§ I. Les globules rouges 11
I. Propriétés physiques des globules rouges 12
Forme, dimensions, etc 12
Isotonie et perméabilité des globules rouges 18
Nombre des globules rouges 18
Structure 19
II. Les principes chimiques constitutifs des globules rouges 19
Oxyhémoglobine 22
Mode de production et de préparation de l'oxyhémoglobine.... 23
Propriétés physiques et chimiques de l'oxyhémoglobine 28
Propriétés chimiques 36
Transformations et dédoublements de l'oxyhémoglobine.. 40
Existe-t-il plusieurs variétés d'oxyhémoglobine dans le sang d'une même espèce animale? 43
Oxyhémoglobine γ 44
Oxyhémoglobine δ 44
Oxyhémoglobine β 44
Oxyhémoglobine α 44

Pages.

Hémoglobine 45
Préparation de l'hémoglobine... 45
Propriétés physiques et chimiques de l'hémoglobine 46
Formes cristallines et solubilité 46
Spectres d'absorption et constantes spectro-photométriques 46
Réactions chimiques 49
Parahémoglobine 51
Pseudohémoglobine 52
Hémoglobine oxycarbonée 53
Préparation de l'hémoglobine oxycarbonée 54
Propriétés physiques et chimiques de l'hémoglobine oxycarbonée 54
Spectre d'absorption et constantes spectrophotométriques 55
Propriétés chimiques 56
Hémoglobine oxyazotique 61
Hémoglobine carbonique 62
Autres combinaisons de l'hémoglobine 63
Hémoglobine acétylénique 63
Hémoglobine cyanhydrique.... 63
Méthémoglobine 64
Modes de production et de préparation de la méthémoglobine 65
Propriétés physiques et chimiques de la méthémoglobine 67
Spectres d'absorption et constantes spectrophotométriques de la méthémoglobine 67
Propriétés chimiques de la méthémoglobine 70
Constitution de la méthémoglobine 71

Pages.
Recherche de la méthémoglobine 72
Dérivés de la méthémoglobine... 73
Thiométhémoglobine 73
Cyanométhémoglobine 75
Cholométhémoglobine 76
Méthémoglobine oxycarbonée. 76
Produits de décomposition des matières colorantes du sang.. 76
Hématine 77
Préparation de l'hématine..... 77
Propriétés physiques et chimiques de l'hématine 79
Caractères spectroscopiques et constantes spectrophotométriques de l'hématine 79
Propriétés chimiques de l'hématine 80
Composition de l'hématine.... 81
Sels de l'hématine 82
Hématine oxyazotique 84
Myohématines et histohématines 85
Cholohématine 86
Hémochromogène 86
Oxyhématine, hématine réduite et carboxyhématine... 89
Hématoporphyrine 90
Préparation de l'hématoporphyrine 90
Propriétés physiques et chimiques de l'hématoporphyrine 92
Composition 92
Réactions spectrales 92
Propriétés chimiques 93
Hexahydrohématoporphyrine.. 95
Hématoïdine 95
Formation et destruction des matières colorantes du sang..... 95
Autres matériaux organiques des globules rouges 99
III. Composition quantitative des globules rouges 100
§ II. Les globules blancs et les autres éléments figurés du sang 102
Les globules blancs 102
Les plaquettes sanguines et les granulations élémentaires..... 106

CHAPITRE III

Le sérum et la fibrine.

§ I. Le sérum 109
I. Les matières albuminoïdes du sérum 109
1. *Sérum-globuline* 109
2. *Sérum-albumine* 113
II. Autres matériaux organiques du sérum .....
Pages.
Graisses et savons 116
Glucose et corps avoisinants.... 117
Urée, acide carbamique, acide urique 119
Créatine, hypoxanthine 121
Acides hippurique, succinique, sarcolactique 121
Cholestérine et lécithine 122
Pigments 122
Ferments 122
Leucomaïnes et corps toxiques divers 124
III. Les matières minérales du sérum 125
IV. Composition quantitative du sérum sanguin 128
§ II. La fibrine .....

CHAPITRE IV

Le plasma et la coagulation.

§ I. Le plasma sanguin 133
Plasma pur 133
Plasma oxalaté 134
Plasma salé 134
Plasma sucré 135
Plasma peptoné 135
Plasma biliaire 135
Plasma à l'extrait de sangsue... 135
I. Propriétés générales et composition du plasma 135
II. Substance fibrinogène 136
§ II. Coagulation du sang 138
Théories de la coagulation du sang.
Théorie de Denis 144
Théorie d'Al. Schmidt 145
Le ferment de la fibrine 146
Origine du ferment ; rôle des globules blancs 149
Production du ferment 152
Le ferment de la fibrine dans l'organisme vivant 154
Théorie de Hammarsten 158
Théorie d'Arthus 160
Examen critique des théories précédemment exposées 162
Théorie d'Armand Gautier 164
Dernière forme de la théorie d'Al. Schmidt 166
Expériences de Wooldridge 169
La coagulation du plasma comparée à celle du sang 172

CHAPITRE V

Le sang total; ses variations générales et locales.

§ I. Caractères généraux du sang total 174
1. Densité du sang 175

Pages.
2. Alcalinité apparente et acidité réelle du sang ... 177
3. Richesse en hémoglobine et en globules ... 183
4. Les matières minérales du sang total ... 187
5. Quantité du sang ... 190
6. Composition du sang total ... 192
§ II. Variations physiologiques de la composition du sang dans les divers territoires vasculaires ... 198
1. Sang veineux et sang artériel. 198
2. Sang de la veine-porte et des veines sus-hépatiques ... 199
3. Sang de la veine splénique ... 202
4. Sang des muscles, des glandes; sang menstruel ... 203
§ III. Variations physiologiques de la composition du sang sous diverses influences ... 204
1. Influences de l'âge ... 204
Le sang du fœtus ... 204
Le sang fœtal au moment de la naissance ... 204
Le sang aux divers âges de la vie ... 205
2. Influence du sexe ... 208
3. Influence de la grossesse ... 208
4. Influence de l'alimentation ... 209
5. Influence du climat, de l'altitude ... 211
6. Influence des saignées ... 213
7. Transfusion du sang ... 216

CHAPITRE VI

Altérations pathologiques du sang.

§ I. Maladies du sang ... 221
1. Anémies ... 221
2. Leucocythémie ... 226
§ II. Troubles de la nutrition ... 228
1. Rhumatisme ... 228
2. Goutte ... 229
3. Diabète ... 231
4. Obésité ... 234
§ III. Maladies fébriles. — Maladies infectieuses ... 235
§ IV. Lésions organiques diverses ... 238
1. Maladies du tube digestif ... 238
2. Maladies du foie ... 238
3. Maladies du rein ... 240
4. Maladies du cœur ... 243

LIVRE II

LA RESPIRATION

Généralités ... 245

CHAPITRE I

Les gaz du sang.

§ I. Généralités ... 251
§ II. Les gaz du sang artériel et du sang veineux ... 252

CHAPITRE II

Répartition et état des gaz dans le sang.

Généralités ... 257
§ I. Oxygène ... 258
1. État de l'oxygène dans le sang. 258
2. Dissociation de l'oxyhémoglobine ... 259
3. Tension de l'oxygène dans le sang artériel ... 268
4. Tension de l'oxygène dans le sang veineux ... 275
§ II. Acide carbonique ... 276
1. État de l'acide carbonique dans le sang ... 276
2. Tension de l'acide carbonique dans le sang ... 286
§ III. Azote ... 287

CHAPITRE III

Tension des gaz dans les tissus.

Généralités ... 290
§ I. Tension des gaz à la surface de l'intestin ... 291
§ II. Gaz de la lymphe et du chyle ... 292
§ III. Les gaz des sécrétions et des excrétions ... 294
Gaz de l'urine ... 294
Gaz du lait ... 295
Gaz de la salive ... 296
Gaz de la bile ... 297
Gaz des exsudats et des transsudats ... 298

CHAPITRE IV

De l'air dans la respiration.

§ I. Air inspiré ... 299
§ II. Air expiré ... 300
§ III. Masse gazeuse des poumons ... 302

CHAPITRE V

Les échanges gazeux dans les poumons.

Généralités ... 307
§ I. Absorption de l'oxygène ... 308
§ II. Élimination de l'acide carbonique ... 312
§ III. Exhalation d'azote ... 315
§ IV. Exhalation de vapeur d'eau ... 316

CHAPITRE VI

Les échanges gazeux respiratoires entre le sang et les tissus.

Siège des combustions organiques ... 317

CHAPITRE VII

La respiration cutanée et intestinale.

Les échanges gazeux par la surface cutanée ... 323

Pages.
La théorie du *perspirabile retentum*. 324
La respiration intestinale........... 325

CHAPITRE VIII

Grandeur et variation physiologiques des échanges gazeux respiratoires.

§ I. Méthodes pour recueillir et étudier les gaz de la respiration...... 327
Appareil de Regnault et Reiset.. 328
Appareil de Pettenkofer et Voit. 330
Appareil de Hanriot et Richet... 331
§ II. Résultats des expériences de Regnault et Reiset et de Pettenkofer et Voit.................... 332
Méthode pour comparer entre eux les échanges gazeux respiratoires dans diverses conditions........................ 339
§ III. Variations physiologiques des échanges gazeux respiratoires..... 340
1. *États de l'organisme*......... 340
Respiration fœtale........... 340
Respiration aux divers âges de la vie..................... 342
Sexe......................... 342
Constitution, taille.......... 342
Espèce....................... 343
Respiration des poissons...... 345
2. *Influences fonctionnelles*...... 347
Nombre et profondeur des inspirations.................. 347
Alimentation................. 348
Travail musculaire et repos... 350
Sommeil, hibernation......... 351
Travail intellectuel........... 352
Menstruation, grossesse....... 352
Température extérieure et température du corps.......... 352
Saignées..................... 355
3. *Influences extérieures.*
Variations journalières........ 355
Température extérieure....... 356
Lumière..................... 356
Pression barométrique et composition de l'atmosphère.... 356
a) Oxygène.................. 356
b) Acide carbonique.
c) Azote.
d) Influence de quelques gaz étrangers à l'atmosphère. — Oxyde de carbone..... 366

Pages.
CHAPITRE IX

Variations pathologiques des échanges gazeux respiratoires.

§ I. Les échanges respiratoires dans la fièvre......................... 370
§ II. Maladies des organes de la respiration et de la circulation....... 373
§ III. Maladies du sang............. 375
§ IV. Affections diverses........... 377

LIVRE III

LYMPHE ET CHYLE

Généralités......................... 379

CHAPITRE I

Caractères physiques et chimiques de la lymphe et du chyle.

§ I. Lymphe....................... 380
§ II. Chyle........................ 384

CHAPITRE II

De la formation et du rôle de la lymphe.

§ I. Généralités...... 388
§ II. La théorie physique de la filtration............................ 389
§ III. La théorie de la sécrétion de la lymphe.......................... 391

CHAPITRE III

Composition chimique des sérosités, des transsudats et des exsudats.

§ I. Généralités.................... 395
§ II. Sérosités normales............ 396
Liquide céphalo-spinal........... 396
Liquide amniotique............ 397
Synovie..................... 398
Humeur aqueuse.............. 399
Pérylymphe et endolymphe..... 399
§ III. Sérosités pathologiques....... 399
Transsudats et exsudats......... 399
Liquides péritonéaux.......... 402
Sérosités pleurales........... 403
Liquide du péricarde.......... 403
Liquide de l'hydrocèle........ 404
Liquide de l'œdème sous-cutané......................... 404
Sérosité du vésicatoire.......... 405
§ IV. Contenu des kystes.
Kystes d'ecchinocoques.
Kystes de l'ovaire.......... 405
Kystes du rein................. 406

LES ÉCHANGES NUTRITIFS

Pages.

Généralités........................ 407

LIVRE I

BILAN GÉNÉRAL DES ÉCHANGES NUTRITIFS

CHAPITRE I

Méthodes pour la détermination des recettes et des dépenses de l'organisme 409

§ I. Historique 409

§ II. Méthodes pour l'étude des recettes de l'organisme............. 412

1. Les apports de matière 412

Cas des carnivores........... 413

Cas des herbivores 415

Cas des expériences sur l'homme 416

2. Les apports d'énergie......... 419

3. Calculs pour l'établissement d'une ration................. 422

§ III. Méthodes pour l'étude des dépenses de l'organisme....... 423

1. Voies par lesquelles s'effectuent les pertes subies par l'organisme....................... 423

2. Durée minima de l'expérience. 425

3. Manière de recueillir et d'étudier les excreta.............. 427

Les produits de la respiration. 427

L'urine...................... 428

Les fèces.................... 430

4. La question du déficit d'azote . 433

CHAPITRE II

La ration d'entretien.

§ I. Grandeur du besoin total de calories chez l'homme.............. 436

1. Les méthodes................. 436

Méthode par l'étude du bilan nutritif total 436

Méthode par l'étude des échanges gazeux respiratoires 440

2. Principe de l'isodynamie des aliments 443

3. Résultats. Causes et grandeur du besoin total de calories à l'état de repos............... 446

Causes du besoin de calories à l'état de repos......... 446

Grandeur du besoin total de calories à l'état de repos 450

4. Influence de quelques facteurs sur la grandeur du besoin total de calories. — Théorie de la consommation de luxe........ 451

Influence du refroidissement périphérique............... 451

Influence de l'alimentation. — Théorie de la consommation de luxe............ 452

Influence du travail musculaire. 454

Autres influences............. 457

§ II. Le besoin de substances chimiques déterminées 458

Le besoin d'albumine.......... 459

La ration minima d'albumine . 459

La ration d'albumine la plus avantageuse. — Causes du besoin d'albumine 462

§ III. Contribution de chacun des aliments simples dans l'apport total d'énergie 465

Adultes 466

Vieillards..................... 468

Enfants 468

§ IV. Quelques déductions pratiques. 472

Distinction entre l'équilibre azoté et l'équilibre thermique 472

Rôle secondaire de l'albumine dans l'apport total de calories. 473

§ V. Signification d'un certain nombre d'autres combustibles......... ... 475

Peptones 475

Gélatine...................... 477

Alcool........................ 478

CHAPITRE III

L'inanition totale 481

§ I. La dépense totale de calories.... 481

§ II. Mode de répartition de la dépense de calories 485

CHAPITRE IV

L'alimentation insuffisante.

§ I. La dépense totale de calories.... 490

§ II. Mode de répartition de la dépense 491

§ III. L'inanition partielle thérapeutique. — Les cures d'amaigrissement 494

CHAPITRE V

L'alimentation surabondante.

§ I. La loi physiologique de l'équilibre azoté........................ 497

§ II. Les transformations réciproques des aliments 505

Production des hydrates de carbone et des graisses aux dépens des albumines..... 506

Pages.

Transformation des hydrates de carbone en graisse et réciproquement 506
§ III. Les divers cas de l'alimentation surabondante 507
1. Cas d'un surplus d'albumine.. 507
2. Cas d'un surplus d'hydrates de carbone ou de graisses........ 507
Action d'épargne des hydrates de carbone vis-à-vis de l'albumine...................... 508
Action d'épargne des graisses vis-à-vis de l'albumine...... 509
3. Les résultats de la suralimentation chez l'homme pris à l'état d'entretien 513
4. La suralimentation chez l'homme après l'inanition ou l'alimentation insuffisante. Régénération des tissus 516

CHAPITRE VI

Les matières minérales 518

Pages.

LIVRE II

LES TRANSFORMATIONS CHIMIQUES DES ALIMENTS DANS L'ORGANISME.

Généralités 523

CHAPITRE I

De la nature et de la signification thermique des réactions chimiques générales de la vie.

§ I. Généralités..................... 525
§ II. Les phénomènes d'oxydation... 526
§ III. Les phénomènes d'hydratation et de dédoublement 532
§ IV. Les phénomènes de déshydratation et de synthèse 535
§ V. Les phénomènes de réduction... 536

CHAPITRE II

Du mécanisme des réactions chimiques de la vie 538

